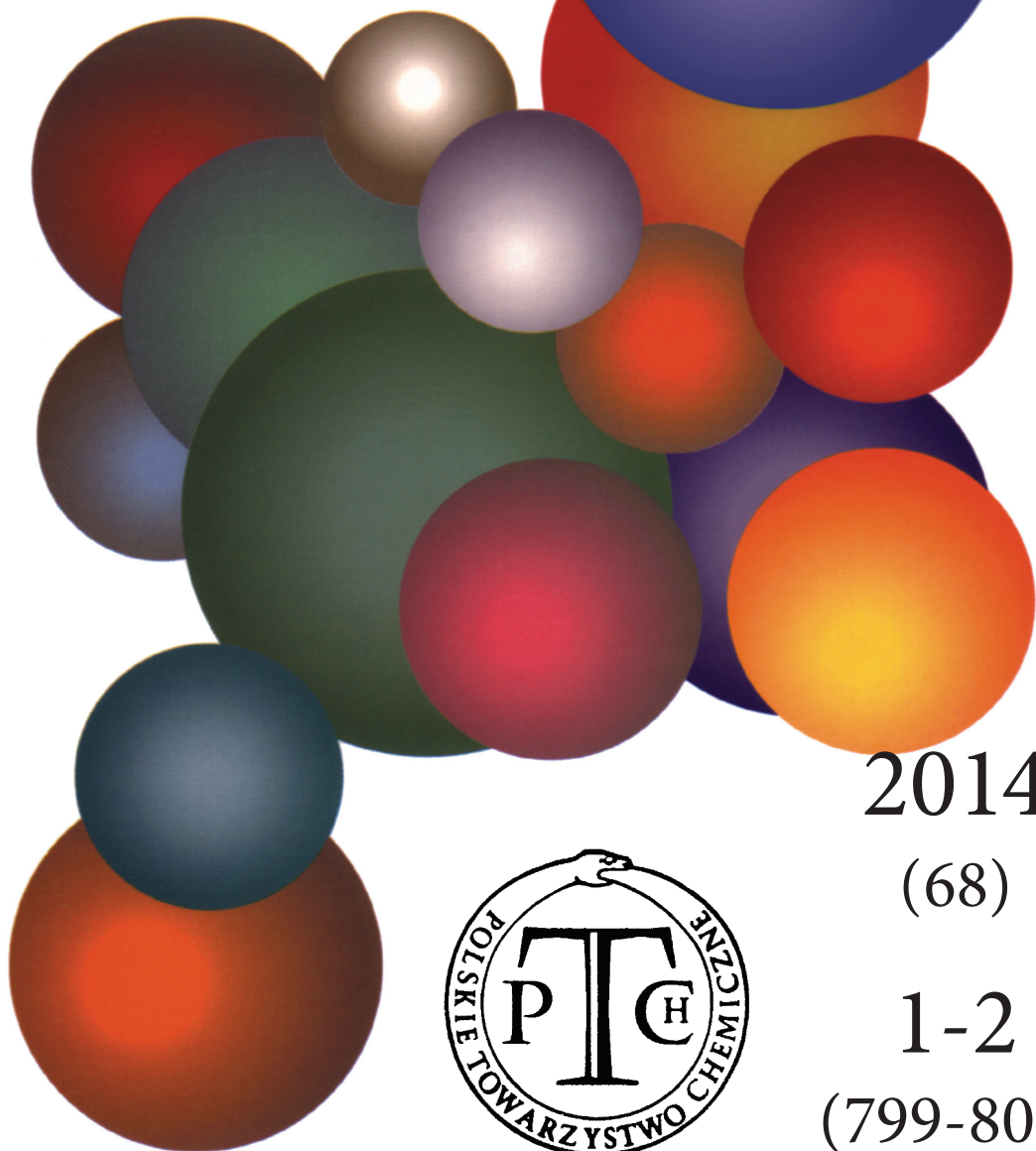


WIADOMOŚCI *chemiczne*

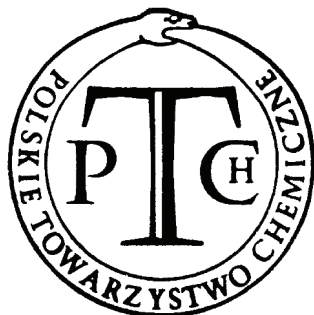


2014

(68)

1-2

(799-800)



CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMICZNEGO

Publikacja dotowana przez MNiSW

RADA REDAKCYJNA

RYSZARD ADAMIAK, IRENA BARANOWSKA, ANDRZEJ BARAŃSKI,
JERZY BŁAŻEJOWSKI, ANATOL KOJŁO, TADEUSZ M. KRYGOWSKI, ANDRZEJ KUTNER,
PIOTR PANETH (PRZEWODNICZĄCY), K. MICHAŁ PIETRUSIEWICZ, DARIUSZ POGOCKI,
MAREK POTRZEBOWSKI, GRZEGORZ SCHROEDER, ANDRZEJ SOKALSKI, ARTUR P. TERZYK

KOMITET REDAKCYJNY

JERZY P. HAWRANEK, ADAM JEZIEFSKI, LUDWIK KOMOROWSKI, MIROSŁAW SOROKA,
MARIA SUSZYŃSKA, SŁAWOMIR SZAFERT, ANDRZEJ TROCHIMCZUK

REDAKTOR NACZELNY

ZDZISŁAW LATAJKA

SEKRETARZ REDAKCJI

BEATA ŚWIĄTEK-TRAN

BARBARA LATKO (FINANSE)

KAZIMIERA LUKJAN (KOLPORTAŻ)

Korespondencję należy kierować pod adresem:

Redakcja „Wiadomości Chemicznych”

ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław

tel.: 71 375 73 89, tel./fax: 71 322 14 06

e-mail: wchem@wchuwr.pl

INTERNET

<http://www.wchuwr.pl/wiadchem.htm> (English abstracts)

<http://www.dbc.wroc.pl> (pełne teksty publikacji od roku 2006)

„Wiadomości Chemiczne” są wydawane w ramach serii *Acta Universitatis Wratislaviensis*

© Copyright by Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, Wrocław 2014

pISSN 0043-5104

eISSN 2300-0295

Maszynopis niniejszego numeru przekazano Wydawcy w styczniu 2014

Przygotowanie do druku i druk:

Firma Wydawnicza K2, al. Stanów Zjednoczonych 51, 04-026 Warszawa
tel. 22 517 78 12, fax 22 517 78 11, e-mail: k2@druk-k2.pl

KULTOWE BESTIE – LITERATURA A NAUKA

LEGENDARY BEASTS – LITERATURE VERSUS SCIENCE

Anna N. Wilk^a, Paweł Kafarski^{b*}

*^aInstytut Filologii Słowiańskiej, Uniwersytet Wrocławski
ul. Poczтовая 9, 53-313 Wrocław*

*^bWydział Chemiczny, Politechnika Wroclawska
Wybrzeże Wyspiańskiego 27, 59-370 Wrocław*

**e-mail: pawel.kafarski@pwr.wroc.pl*

Abstract

Wprowadzenie

1. Wampir – mroczna seksualność
 - 1.1. Wampir w literaturze i filmie
 - 1.2. Porfiria, jej mechanizmy i objawy
2. Wilkołak – siły natury
 - 2.1. Czerwony Kapturek i likantropy
 - 2.2. Hipertrychoza i hirsutyzm
3. Zombie – śmierć osobowości
 - 3.1. Postać wykreowana przez film
 - 3.2. Wielka manipulacja chemiczna

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



Mgr Anna N. Wilk urodziła się w roku 1987 we Wrocławiu. W roku 2012 ukończyła studia na Wydziale Filologicznym Uniwersytetu Wrocławskiego na kierunku filologia, w specjalności filologia rosyjska. Od tego czasu jest doktorantką na macierzystym Wydziale a badania swoje realizuje w Zakładzie Literatury i Kultury Rosyjskiej Instytutu Filologii Słowiańskiej (promotor prof. Ewa Komisaruk). Jej zainteresowania naukowe dotyczą fenomenu kultury popularnej, w szczególności archetypów i myślenia magicznego we współczesnej rosyjskiej fantastyce grozy. Lubi folklor słowiański, a także mity

i legendy świata. Jest autorką artykułów w monografiach konferencji międzynarodowych na temat kultury magicznej w utworach Anny Starobiniec. Popularyzuje nauki filologiczne na Dolnośląskim Festiwalu Nauki.



Prof. dr hab. inż. Paweł Kafarski urodził się w roku 1949 w Gdańsku. Studiował chemię na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej, gdzie w 1977 roku uzyskał stopień doktora (promotor prof. Przemysław Mastalerz) a w roku 1990 stopień doktora habilitowanego. Tytuł profesora nauk chemicznych otrzymał w roku 2000. Od 1992 roku kieruje Zakładem Chemii Bioorganicznej na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej. Od roku 1982 pracuje również na Uniwersytecie Opolskim. Sprawuje lub sprawował wiele funkcji typowych dla pracownika akademickiego. W latach 2006–2009 pełnił

funkcje Prezesa Polskiego Towarzystwa Chemicznego. Jest współautorem blisko trzystu prac naukowych, które są cytowane w literaturze ponad dwa i pół tysiąca razy. Był promotorem dwudziestu dwóch prac doktorskich. Jego zainteresowania naukowe obejmują projektowanie, syntezę i badanie wybranych właściwości biologicznych związków aminofosfonowych i ich pochodnych. Nurtem badań realizowanym na Uniwersytecie Opolskim jest chemia produktów naturalnych. Spośród nagród i wyróżnień szczególnie sobie ceni Medal im. Jana Hanusa nadany przez Czeskie Towarzystwo Chemiczne i medal im. Prof. Włodzimierza Trzebiatowskiego nadany przez Senat Politechniki Wrocławskiej. Na jego osobowość wyraźny wpływ miało dwóch nauczycieli – historyk dr Zbigniew Czarnuch (szkoła średnia) i chemik prof. Przemysław Mastalerz (opiekun akademicki).

ABSTRACT

Vampire, werewolf or zombie are individuals more and more often met in horrors. Since their existence seems to break down all rules of science literature experts consider them exclusively as metaphor of human anxiety towards unknown and incomprehensible and unexplored issues. Such a definition of these monsters is well acknowledged in literature and cinematography. However, this seems not to be fully true because there exist some rationales and some proofs that these mystic characters might be seen in reality.

Keywords: monsters, literature, film, toxins, metabolic diseases, natural products

Słowa kluczowe: monstra, literatura, film, toksyny, choroby metaboliczne, produkty naturalne

WPROWADZENIE

Zanim nauki ściśle stworzyły człowiekowi odpowiednie narzędzia do badania świata, kierował się on zasadami kultury magicznej. Był to okres w historii, kiedy słowa posiadały wielką moc twórczą, a wszelkie wątpliwości rozwiązywało się przy pomocy rytuałów i czarów. Istoty nadprzyrodzone stanowiły jeden z elementów ówczesnej rzeczywistości. Choroby, klęski żywiołowe oraz śmierć były traktowane jako wynik działań określonych demonów i potworów [1]. Wraz z rozwojem cywilizacyjnym wiara w monstra zaczęła powoli odchodzić w niepamięć. Bestie, upiory i inne zmary wciąż jednakże żyły w ludzkiej nieświadomości, co jakiś czas powodując u co poniektórych osób nerwice oraz koszmary nocne [2]. Na światło dzienne udało się potworom powrócić już w XIX wieku, dzięki narodzinom powieści gotyckiej – matki współczesnego horroru [3]. Obecnie zawładnęły one nie tylko kulturą popularną, a więc wyobraźnią pisarzy czy scenarzystów, ale i badaczy zachowań społecznych czy naukowców. Czym są bowiem potwory? Metaforyzacją ludzkich lęków? A może efektem aberacji metabolicznych lub ofiarami rzadkich schorzeń? W niniejszym artykule zostaną zaprezentowane dane na temat trzech najstraszniejszych monstrów: wampira, wilkołaka oraz zombie zarówno w kontekście literaturoznawczym, jak i w odniesieniu do dostępnej wiedzy chemicznej - z uwzględnieniem różnorodnych patologii, wpływu zarówno neurotoksyn, narkotyków, jak i defektów genetycznych na metabolizm człowieka. Niniejsza praca jest pewnego rodzaju eksperymentem, przeprowadzonym równocześnie przez literaturoznawcę i specjalistę z chemii bioorganicznej, w którym określają oni – w oparciu o analizę opublikowanych zarówno obserwacji literackich, jak i badań chemicznych – prawdopodobieństwo pojawiania się wielu literackich postaci archetypowych w otoczeniu człowieka.

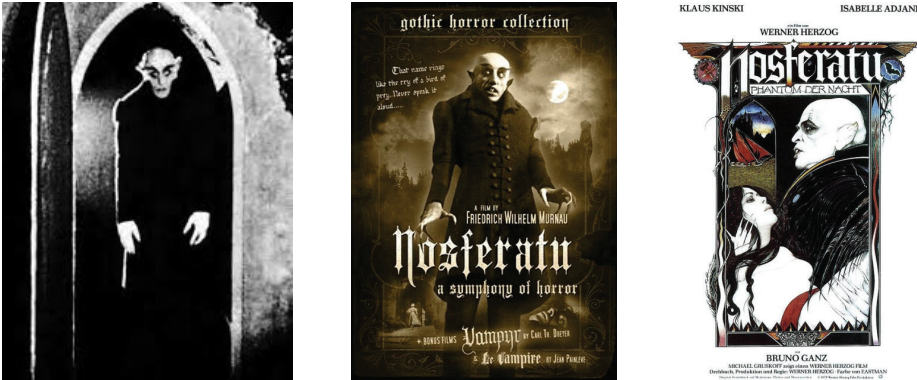
1. WAMPIR – MROCNIA SEKSUALNOŚĆ

1.1. WAMPIR W LITERATURZE I FILMIE

Współczesny obraz wampira najwięcej zawdzięcza postaci hrabiego z książki *Drakula* autorstwa Bramy Stokera. Co prawda krwiopijcy już wcześniej pojawiali się w utworach literackich, jednakże to złowieszczy bohater powieści irlandzkiego pisarza miał największy wpływ na stworzenie archetypowego wizerunku wampira. Książkowy hrabia Drakula jest potężny, silny, ale jednocześnie nie jest jednym z nas. Ponadto nie należy on do atrakcyjnych istot. Posiada włosy rosnące po wewnętrznej stronie dłoni, zrosnięte brwi, spiczaste uszy, bladą cerę oraz cuchnący oddech [4]. A jednak jest w tej postaci coś pociągającego. Reprezentuje ona wypartą seksualność, gdzie fascynacja łączy się z obrzydzeniem a ciekawość ze zgrozą [5]. Należy pamiętać, że książka ta pochodzi z czasów, które obecnie można określić mianem pruderyjnych. Jakikolwiek jawne wspomnianie o energii seksualnej było utożsa-

miane z perwersją [6]. Dlatego wampir w *Drakuli* to zło przychodzące z zewnątrz, atakujące swe ofiary nocą, nie reagujące na ich protesty oraz wkradające się siłą do ich mieszkań. Obraz Drakuli – a wraz z nim i obraz krwio pijcy – przeistaczał się wraz z kolejnymi przeniesieniami akcji powieści na ekrany kin.

Pierwszą ekranizacją, nieoficjalną (twórcy nigdy nie zdobyli praw autorskich do powieści Brama Stokera [3]), był *Nosferatu – symfonia grozy*. Występujący w nim hrabia Orlok, tak jak książkowy Drakula, budzi niepokój już samym swoim wyglądem. Łysy upiór, posiadający odstaające, spiczaste uszy oraz ostre szpony – kolejny obcy próbujący podżyć się pod jednego z nas (Rys. 1).



Rysunek 1. a) Max Schreck w roli hrabiego Orloka. Zagrał tak dobrze, że zaczęto go podejrzewać o bycie prawdziwym wampirem; b) Plakat filmu „Nosferatu – symfonia grozy” (tyt. oryg. „Nosferatu, eine Symphonie des Grauens”, reż. F.W. Murnau, Niemcy, 1922). Do dziś uważany za jeden z lepszych przykładów kina ekspresjonistycznego; c) Plakat kinowego remake’u, „Nosferatu wampir” (tyt. oryg. „Nosferatu: Phantom der Nacht”, reż. Werner Herzog, Niemcy, 1979)

Figure 1. a) Max Schreck as count Orlok. He played so well that some people suspected him to be a real vampire; Poster of „Nosferatu: A Symphony of Horror”. Up today it is recognized as one of the best examples of expressionistic cinema; c) Poster of remake of „Nosferatu Vampire”

W latach trzydziestych dochodzi do powstania kolejnej adaptacji *Drakuli*, w której główną rolę zagrał Bela Lugosi, uważany za jednego z przystojniejszych aktorów tamtego okresu (Rys. 2). Kobiety mdlały na filmach z jego udziałem.

Największy wpływ na transformację wizerunku wampira nie miał wybór odtwórcy hrabiego a... cenzura. Nie tylko zakazała ona pokazywania kłów u krwio pijcy, ale też nie zgadzała się, by hrabia atakował mężczyzn [3]. W konsekwencji wszystkie ofiary Drakuli były płci żeńskiej. Jak widać na Rysunku 2, wampir z filmu *Drakula* Toda Browninga jest fizycznie atrakcyjny, a kobiety uwodzi przy pomocy magnetycznego spojrzenia. Jednakże wciąż budzi u swoich ofiar głębokie uczucie niepokoju. Upiór nauczył się w pełni maskować swoją prawdziwą naturę dopiero w latach 50., kiedy wytwórnia Hammer wyprodukowała własną serię filmów poświęconych Drakuli – dżentelmenie z kłami i uwodzicielu (Rys. 3).



Rysunek 2. Bela Lugosi i różne oblicza granego przez niego hrabiego w filmie „Drakula” (tyt. oryg. „Dracula”, reż. Tod Browning, USA, 1931). Przez długi okres czasu ta wersja postaci miała największy wpływ na wytworzenie stereotypu wampira

Figure 2. Various countenances of count Dracula by Bela Lugosi („Dracula” by Tod Browning, USA, 1931). For a long time this particular version of the count had the highest influence on vampire stereotype



Rysunek 3. Christopher Lee – kolejne wcielenie Drakuli; Aktor wielokrotnie wcielał się w postać złowrogiego hrabiego, głównie w filmach wytwórni Hammer

Figure 3. Christopher Lee – another incarnation of Dracula; he played this ominous count many times, mostly for Hammer works

Współcześnie wampir jest utożsamiany z idealnym amantem, a to za przyczyną zarówno książki *Wywiad z wampirem* Ann Rice [7], jaki i niedawnego bestsellera pt. *Zmierzch* Stephenie Meyer [8] (Rys. 4).



Rysunek 4 Plakat filmowej wersji „Wywiadu z wampirem” (tyt. oryg. „Interview with the Vampire: The Vampire Chronicles”, reż. N. Jordan, USA, 1994); b) Plakat filmowej wersji „Zmierzchu” (tyt. oryg. „Twilight”, reż. C. Hardwicke, USA, 2008); c) Sukces książki Stephenie Meyer doprowadził do pojawienia się całego nurtu tzw. nadnaturalnych romansów. Jednym z nich są „Pamiętniki wampirów” autorstwa Lisy Jane Smith. Historia trójkąta miłosnego pomiędzy dwójką braci – wampirów a główną bohaterką doczekała się przeniesienia na ekrany telewizorów

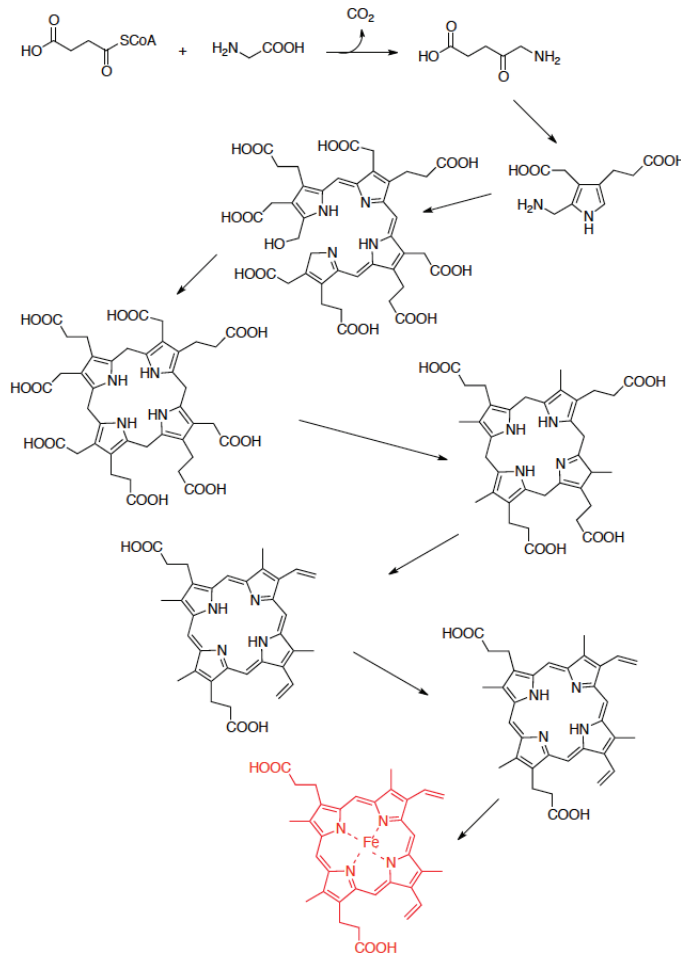
Figure 4a) Poster of a film version of „Interview with the Vampire: The Vampire Chronicles”; b) poster of a film version of „Twilight”; c) The success of Stephanie Meyer’s book induced the appearance of so called unnatural romances. One of these are „Vampire Diaries” by Lisa Jamne smith – a history of amorous triangle between two vampire brothers and a schoolgirl – this book was screened as television series

Przedstawiony w/w utworach krwio pijca budzi u odbiorców w pełni świadome uczucie pożądania. Jest mądrzejszy, piękniejszy, lepiej wychowany i bardziej utalentowany od nas. Nie trzeba się go obawiać, albowiem ten wampir nie jest już bestią pozbawioną duszy. To rozdarta emocjonalnie jednostka, która nie chce nikogo skrzywdzić. Skazana na wieczną samotność, cierpi z powodu braku kogoś, kto ją zaakceptuje i zrozumie. I tym kimś może być każdy, ponieważ obecnie postać wampira nie ma za zadanie budzić u odbiorców uczucia przerażenia. Bładolicy bohater ma za zadanie łączyć w sobie podświadome pragnienie czegoś zakazanego z jawnym marzeniem o prawdziwym ideale.

Ogólnie należy przyznać, że w literaturze i kinie postać wampira to przykład przesądu, przyswojonego na potrzeby kultury masowej. Każdy odbiorca kultury popularnej wie, że od wieków upiór jest utożsamiany z takimi cechami jak nocny tryb życia, strach przed światłem dziennym (słońce „pali mu skórę”), potrzeba przebywania w samotności, wysoki stopień agresywności, żądza krwi, pobudzenie seksualne oraz zdolność uwodzenia swoich ofiar. Można się przed nim bronić stosując święte symbole, czosnek oraz wbijając osinowy kołek w serce. Środkiem ostatecznym jest podpalenie monstrem i rozrzucenie jego popiołów na cztery strony świata. Należy przy tym pamiętać, że postać krwio pijcy – oprócz opisanych w tym paragrafie przykładów z literatury i filmu – powinna być postrzegana w kontekście globalnym oraz w odniesieniu do różnorodności kulturowej. Wierzenia w wampiry

występują w folklorze niemieckim (np. *tomtin*, *alp*), rumuńskim (*moroi*), greckim (*vrykolakas*), irlandzkim (*dearg-dul*), filipińskim (*aswang*), malezyjskim (*penanggalan*), brazylijskim (*zararaka*), meksykańskim (*chupacabra*), indyjskim (*raksasa*) i w wielu innych, w których te niebezpieczne i agresywne stwory łączy jedynie pragnienie krwi i nienawiść do gatunku ludzkiego. Upiory z różnych stron świata prawie nigdy nie były tak atrakcyjne jak ich filmowi odpowiednicy [9]. Niezależnie od tego, czy bladolice monstra występują w dawnych mitach, czy jako wytwór wyobraźni współczesnych autorów, zawsze są one próbą tłumaczenia zjawisk zachodzących w otaczającym nas świecie, a także zmian w psychice i wyglądzie człowieka w wyniku chorób (np. opisywanej poniżej porfirii), głodu, epidemii i wojen.

1.2. PORFIRIA, JEJ MECHANIZM I OBJAWY

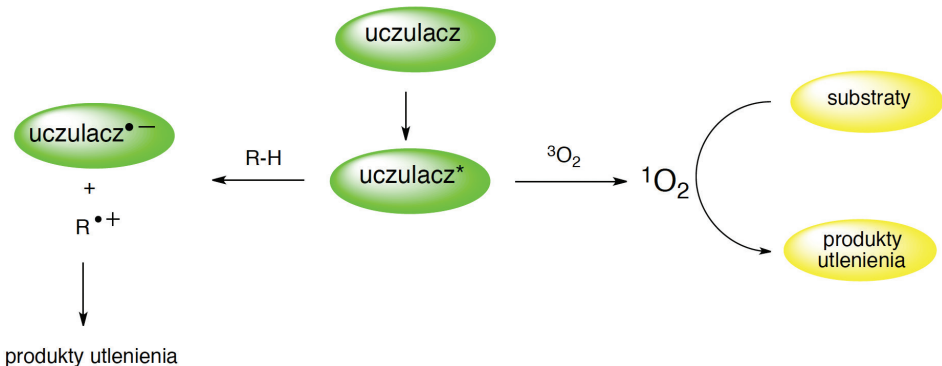


Rysunek 5. Kolejne etapy biosyntezy hemu
Figure 5. Steps of haem biosynthesis

Wśród naukowców istnieją podejrzania, że złe odczytanie objawów porfirii odpowiada za pojawienie się mitu wampira w kulturze magicznej.

Porfiriami nazywamy grupę wrodzonych lub nabytych schorzeń wynikających z zaburzenia szlaku biosyntezy hemu. W efekcie następuje patologiczne nagromadzenie porfiryn we krwi i tkankach [10]. Nadmierne wydalanie porfiryn oraz prekursorów porfiryn z moczem i kałem daje charakterystyczny objaw pod postacią różowego, czerwonego lub brunatnego moczu. Biosynteza hemu jest procesem bardzo złożonym i defekt któregośkolwiek z enzymów tego szlaku (Rys. 5.) powoduje jedną z wielu odmian tej choroby. Schorzenie to ma najczęściej podłoże genetyczne i jest nieuleczalne.

Porfiryny gromadzące się w skórze chorych na porfirię, takie jak uroporfiryna, koproporfiryna czy protoporfiryna, mają właściwości fotouczulające (sam hem nie ma takich właściwości) [11]. Wywołuje to rozmaite objawy chorobowe, np. zaniki naskórka wskutek nadmiernej ekspozycji na światło słoneczne, czerwonawe zabarwienie zębów i paznokci, martwice tkanki łącznej, w tym obkurczanie dziąseł, co się wiąże z obniżeniem szyjek zębów a czasem wyjątkowo szybko rosnące i obfite owłosienie. Dużą ulgę u chorych na porfirię skórą przynosi zmiana trybu życia, polegająca głównie na unikaniu światła (przyp. wampiry to nocne stwory). Wyglądający i zachowujący się w ten sposób chory z pewnością budził u współplemieńców uczucie niesamowitego lęku. Nie powinno zatem dziwić, że nasi przodkowie próbowali taką ofiarę porfirii „ocalić” od zła przy pomocy wbicia osinowego kołka w serce. Dodatkowo, w niektórych przypadkach chorzy na porfirię są uczuleni na siarczki organiczne produkowane przez czosnek (przyp. czosnek był ludowym środkiem zabezpieczającym przed atakiem wampira), co tylko zwiększało podejrzania ludności na temat rzekomej demonicznej natury chorego. Fotouczulające działanie porfiryn polega na ich zdolności do konwersji tlenu trypletowego w singletowy (Rys. 6).

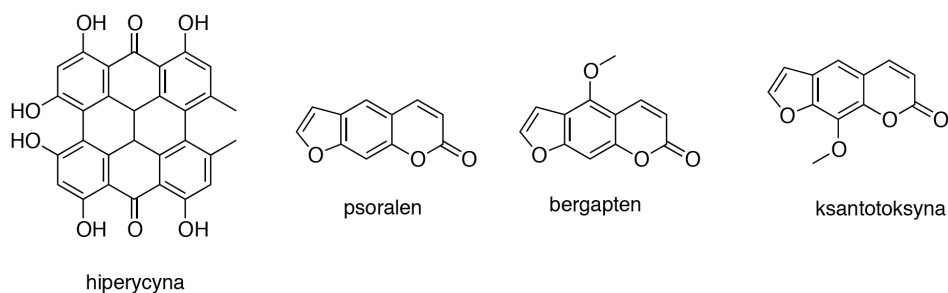


Rysunek 6. Przebieg fotouczulenia
Figure 6. Course of photosensibilization

Tlen cząsteczkowy może występować w dwóch formach – singletowej i trypletowej. Forma trypletowa, dwurodnik jest niższej energetycznej niż podstawowa forma

singletowa. Fotouczulacz przekształca formę trypletową tlenu w singletową, a tę w reaktywne formy tlenu [12], tym samym następuje spalenie naskórka i chory (postrzegany w społeczności jako wampir) ulega spaleniowi na świetle słonecznym.

Warto zwrócić uwagę, że podobną aktywność mają i inne związki chemiczne (Rys. 7) takie jak, między innymi, hiperycyna (składnik ekstraktu z dziurawca), psoralen (składnik lubczyku, ruty i selera), bergapten (sok bergamotki i grejpfruta) czy ksantotoksyna (aminek większy) [13].



Rysunek 7. Nieporfiryne fotouczulacze
Figure 7. Non-porphyrinic photosensitizers

Legendy o wampirach podkreślają, że są one bardzo aktywne seksualnie. Wiadomo, że na łagodną formę porfirii najprawdopodobniej chorowali Ludwik II Bawarski, król Anglii Jerzy III i Vincent van Gogh [14, 15]. Wszystkich trzech bez wątpliwości można uznać za osoby ogarnięte szaleństwem (to jeden z objawów porfirii). O ile nic nie wiadomo o życiu intymnym pierwszego z nich, to dwaj pozostali mieli życie wyjątkowo bujne. Król Jerzy III był niezwykle płodny i miał z małżonką – Zofią Charlottą – dziewięciu synów i sześć córek. Natomiast Vincent van Gogh był stałym bywalcem domów publicznych. Gdyby przejrzeć listę najbardziej szalonych władców to podobne skłonności (do szaleństwa i seksu) mieli: król Francji Karol VI Szalony, sułtan Ibrahim z dynastii Ottomanów, czy cesarz Zhendge z dynastii Ming.

Mimo to, nie ma naukowych dowodów, że mity o wampirach mają swoje korzenie w obserwacji chorych na porfirię, a niektórzy proponują inne wytłumaczenie objawów wampiryzmu [16].

Fotouczulające właściwości porfiryn wykorzystano w diagnostyce i terapii nowotworów. Nazywamy to terapią fotodynamiczną, która jest metodą skuteczną i dobrze tolerowaną [17]. Zmienione chorobowo komórki (komórki rakowe i przedrakowe) mają zdolność do akumulowania porfiryn, tak naturalnych jak syntetycznych. Zostają w ten sposób uczulone na światło, dzięki czemu mogą zostać zniszczone przez naświetlanie. Obecnie stosowane są syntetyczne fotouczulacze, których struktura oparta jest na pierścieniach porfiryńowych i porfiryńopodobnych. Skuteczność terapii fotodynamicznej jest porównywalna z klasycznymi metodami, takimi jak krioterapia czy chirurgia. Można więc uznać, że terapia ta przypomina spalenie wampira na skutek działania światła.

2. WILKOŁAK – PIERWOTNE SIŁY NATURY

2.1. CZERWONY KAPTUREK I LIKANTROPY

Może to zadziwić, ale najsławniejszym literackim utworem w którym pojawia się postać wilkołaka, nie jest powieść gotycka czy współczesny horror, ale znana wszystkim baśń *Czerwony Kapturek*. W jednej z pierwszych wersji tej historii, bajkowy wilk jest w ludzkiej postaci podczas rozmowy z bohaterką. Przeistacza się w zwierzę dopiero w momencie ataku na babcię [18]. Nawet jeśli wykluczmy ten wariant baśni z naszych rozważań, to główny antagonistą wciąż ma wiele cech charakterystycznych dla wilkołaka; zdolność mowy, inteligencję większą od przeciętnego zwierzęcia, umiejętność udawania człowieka oraz typowy dla wilkołactwa motyw pożarcia ofiary w całości [19]. Zmiennokształtna bestia od zawsze bowiem budzi strach tym, że w swym ataku nigdy nie poprzestaje ona tylko na wypiciu krwi czy odgryzieniu kawałka ciała ofiary. *Czerwony Kapturek* nie stanowi wyjątku od tej reguły, albowiem w każdej wersji tej baśni, niezależnie od tego, czy na końcu pojawia się myśliwy - zbawca, czy też nie, wnuczka i staruszka zostają całkowicie zjedzone [20]. Na korzyść teorii, że ta baśń opowiada o ataku wilkołaka przemawia fakt, że w folklorze postać likantropa była rozumiana jako człowiek przekształcający się w wilka [21].

Dopiero kino wytworzyło popularny obecnie obraz zmiennokształtnej bestii jako istoty, będącej czymś pomiędzy zwierzęciem a istotą ludzką. Za najciekawszy przypadek filmowej transformacji likantropicznej można uznać przemianę z *Amerykańskiego wilkołaka w Londynie* z 1981 roku. Tytułowy wilkołak nie tylko obrasta futrem – zmienia mu się cała forma. Widz musi patrzeć jak bohater krzyczy z bólu, gdy wydłużają mu się kości, zwiększa masa mięśniowa, całkowitemu przekształceniu ulegają jego wzrost i proporcje (Rys. 8). Ta przemiana co prawda wygląda realistycznie w swej brutalności, jednakże jest niemożliwa do wytłumaczenia w sposób naukowy. Przebiega zbyt szybko, by organizm mógł sprostać takiemu ogromnemu wysiłkowi fizycznemu. Jeżeli poddany jej człowiek nie zginąłby z bólu, to na pewno z powodu wywołanego nią szoku. Ta transformacja doskonale spełnia funkcję literacką – jest kolejnym elementem pozwalającym zmiennokształtnej bestii reprezentować odwieczny strach przed naturą.



Rysunek 8. Transformacja głównego bohatera „Amerykańskiego Wilkołaka w Londynie” (tyt. oryg. „An American Werewolf in London”, reż. J. Landis, Wlk. Brytania i USA, 1981)

Figure 8. Transformation of „An American Werewolf in London”

Dawniej człowiek bał się przyrody, ponieważ jej nie rozumiał. Obecnie, bowiem nie może jej w żaden sposób kontrolować. Współczesna istota ludzka jest wyjątkowo niesamodzielna, gdyż większość kwestii życiowych rozwiązuje za nią najnowsza technologia. Przyroda zaś nie należy do łagodnych bytów, narzuca swym mieszkańcom określone reguły przetrwania oraz dzieli ich na jedzących lub zjadanych. Człowiek, słaby i bezradny, należy do tej drugiej kategorii. A wilkołak? Jest szybszy i silniejszy, nie ograniczają go etyczne czy moralne wątpliwości. W pełni może ulegać swym namiętnościom i pierwotnym instynktom [18]. Co zapragnie, to zdobędzie. Likantrop to przykład idealnego drapieżnika, ale także ofiary.

Wilkołacza transformacja zawsze zostaje człowiekowi narzucona. Brak w niej elementu wyboru. Wedle podań ludowych i legend, aby stać się likantropem wystarczyło urodzić się niewłaściwego dnia, w Boże Narodzenie lub Wielkanoc [20], być źle przytrzymanym podczas chrztu [21], czy założyć na siebie zwierzęcą skórę [22]. W XX wieku kino przejęło motyw wilkołactwa jako nieszczęśliwego wypadku, zawęziło jednak przyczyny przeistoczenia do klątwy lub ugryzienia przez innego przemienionego. W każdej wersji ofiara likantropii próbuje walczyć o kontrolę nad swoją świadomością, ale zawsze przegrywa. Zwierzęca część osobowości wygrywa z człowieczeństwem i dopiero śmierć wyzwala nieszczęśnika od cierpienia.

Nie należy zapominać, że wilk jako zwierzę nie występuje na całej kuli ziemskiej. Dlatego w wielu częściach świata wiara w likantropię charakteryzuje się pewnymi różnicami. Na przykład w Egipcie bóg świata zmarłych, Anubis, był pół-człowiekiem, pół-szakalem [18]. W Afryce Zachodniej wierzono, że w wyniku mrocznego rytuału wojownicy mogą przeistaczać się w ludzi-lamparty [18]. W średniowiecznej Europie panował pogląd, że gdzieś w okolicach Dalekiego Wschodu, znajdowała się kraina psiołowych. Mieli oni żywić się ludzkim mięsem i porozumiewać przy pomocy powarkiwań [18]. W Japonii zaś występował rzadki przypadek przemiany zwierzęcia w człowieka. *Kitsune* to lis, przyjmujący zazwyczaj postać pięknej kobiety. Była to istota obdarzona mocami magicznymi, ale także łatwa do zdemaskowania – wystarczyło upić ją alkoholem i *kitsune* z powrotem wracało do swojej zwierzęcej postaci [18]. Pomimo tego, że istnieje wiele podań, legend i opowieści na temat tych niesamowitych istot, zostały one w kulturze popularnej w pełni zdominowane przez

postać wilkołaka klasycznego. Świadczy to o tym, że tylko ten typ bestii potrafi sprostać zadaniu reprezentowania największego z ludzkich lęków – strachu przed dziką naturą.

2.2. HIPERTRYCHOZA I HIRSUTYZM

Ludzkie ciało pokrywa 300 000 do 500 000 włosów z czego 25% to włosy głowy. Blondyni mają najwięcej włosów głowy, bo aż 100 000, które jednak są delikatniejsze. U człowieka występują trzy rodzaje włosów: terminalne (na przykład: włosy grube pokrywające głowę, rzęsy, brwi, pod pachami czy łonowe), meszek (*vellus*) pokrywający całą powierzchnię ciała oraz meszek płodowy (*lanugo*). Hipertrychozą nazywamy nadmierne owłosienie ciała, wynikające najprawdopodobniej z zakłócenia wzrostu meszku [23]. Co ciekawe to niezmiernie rzadkie schorzenie jest określane mianem zespołu wilkołaka (lub syndromem wilkołaka). Hipertrychoza może być wrodzona, czyli obecna już od urodzenia lub nabyta – która pojawiła się w późniejszym okresie życia. Ważnym jest, że nie jest ona wynikiem zakłóceń hormonalnych, ale potrafi być dziedziczna. Pierwszym opisanym przypadkiem osoby z tym schorzeniem był Petrus Gonzales (Rys. 9) urodzony na Wyspach Kanaryjskich w roku 1556. Kiedy osiągnął wiek dojrzały został przywieziony do Francji gdzie pokazywano go szlachcie jako wybryk natury. Rychło okazało się, że jest on osobą błyskotliwą i łatwo uczącą się. Ponieważ jego portrety odkryto w zamku Ambras, chorobę tę niekiedy nazywa się syndromem Ambras [24].



Rysunek 9. Najsłynniejsze przypadki hipertrychozy: Petrus Gonzales i Stefan Bibrowski
Figure 9. The most popular cases of hypertrichosis: Petrus Gonzales and Stefan Bibrowski

Innym przypadkiem hipertrychozy był Stefan Bibrowski (Rys. 9) – nazywany „Lwią twarzą”. Urodził się on w roku 1891 w Polsce. Matka nie mogła się pogodzić

z tym zrządzeniem losu i jako małego chłopca oddała go Panu Meyerowi, który pokazywał to dziwo w całej Europie. W 1901 roku wyemigrował on do USA, gdzie występował w cyrku. Podobnie jak Petrus Gonzales znał on biegle pięć języków. Zmarł na atak serca w roku 1932. Dzisiaj najbardziej znanym przypadkiem hipertrychozy jest dziewczynka - Suparta Sasuphan z Tajlandii.

Kolejnym i niesamowitym przypadkiem występowania nadmiernego owłosienia jest hirsutyzm – pojawienie się owłosienia męskiego u kobiet (Rys. 10). Jest to wynik przekształcenia się owłosienia mieszkowego w terminalne [25]. Kwalifikowany jest jako medyczny przypadek a nie choroba. Przyczyną tego zjawiska jest zazwyczaj zakłócenie równowagi hormonalnej i nadprodukcja hormonów męskich, w szczególności testosteronu [26]. Uważa się, że pierwszym zobrazowanym przypadkiem jest rycina owłosionej kobiety w Kronikach Norymberdzkich (druga po Biblii Gutenberga drukowana książka) z 1493 roku [27]. Najsłynniejszą ofiarą hirsutyizmu była Annie Jones urodzona w roku 1865 w Wirginii (USA). Jej rodzice zaczęli „wystawiać” dziewięciomiesięczne dziecko uzyskując w ten sposób bardzo godziwe wynagrodzenie 150 dolarów tygodniowo. I tak zaczęła się trwająca 36 lat kariera „kobiety z brodą”.



Rysunek 10. Obraz zatytułowany „Kobieta z brodą” pędzla Jose de Ribeiry (1631)

Figure 10. „The bearded women” – a picture by Jose de Ribeira (1631)

Czy fakt występowania takich rzadkich chorób może tłumaczyć wiarę w istnienie wilkołaków? Tego nie sposób rozstrzygnąć ponieważ legendy mogły też mieć inne podłoże. Na jedno w nich wskazuje nietypowy przykład choroby, która zaatakowała niedźwiedzie w Lipskim ZOO w roku 2009 . Czyż taki bezwłosy niedźwiedź (Rys. 11) nie przypomina wilkołaka?



Rysunek 11. Wyłysiały niedźwiedź (*Tremarctos ornatus*) z lipskiego ZOO
 Figure 11. Bald bear (*Tremarctos ornatus*) for Leipzig zoo

3. ZOMBIE – ŚMIERĆ OSOBOWOŚCI

3.1. POSTAĆ WYKREOWANA PRZEZ FILM

Zombie, jakie znamy obecnie z filmów i książek, pojawiło się na świecie po raz pierwszy pod koniec lat sześćdziesiątych w *Nocy żywych trupów* George'a Romero [28]. Paradoksalnie, cechą charakterystyczną zombie jest brak jakichkolwiek cech charakterystycznych.

Żywy trup jest martwy nie tylko fizycznie, ale także duchowo. Nie posiada emocji ani marzeń, jedyne co nim kieruje to niedający się zaspokoić głód. Osobowość, indywidualność, wyjątkowość – te słowa są przeciwieństwem samej idei zombie. W pojedynkę jest on słaby, każdy może pokonać to powolne i ledwo kuśtykające monstrum. Czemu więc postać poruszającego się nieboszczyka aż tak nas przeraża? Boimy się go, ponieważ w odróżnieniu od innych monstrów, jego siła tkwi w tłumie. Zombie nigdy nie występuje samotnie. W grupie ta słaba, nieukierunkowana istota nagle przeistacza się w potęgę, której nie można w żaden sposób powstrzymać. Żywy trup nie tylko reprezentuje odwieczny strach przed śmiercią i procesem rozkładu ciała ale także stanowi metaforę wszystkich wypartych myśli [3]. Świadomie nie chcemy rozważać tego, że kiedyś możemy się zestarzeć, ciężko zachorować, stracić wszystkie pieniądze oraz pozycję społeczną. Choćbyśmy nie wiem jak bardzo starali się te rozmyślenia wyrzucić poza naszą świadomość, to one i tak do nas wracają. Zawsze w większej gromadzie niż poprzednio. Bo gdy już pojawi się zombie, to najpierw zaraża miasto, państwo, później cały kontynent, aż dochodzimy do inwazji. Ludzie, którym udało się ocaleć i zachować swoją osobowość, mogą próbować wal-

czyć, szukać schronienia, ale to wszystko na próżno. Prędzej czy później uciekinierzy zostaną ugryzieni i dołączą do stada żywych trupów (Rys. 12).



Rysunek 12. Scena z serialu „Żywe trupy” (tyt. oryg.: „Walking dead”); przedstawia siłę zbiorowości zombie
Figure 12. Crowd scene from a film „Walking dead”; it illustrates zombie community

I w tym właśnie tkwi przyczyna, dla której historie o zombie cieszą się niegasnącą popularnością. W dobie rozwijającej się globalizacji i kapitalizmu, każdy z nas czuje lęk, że pomimo całej naszej wyjątkowości i pielęgnowanego indywidualizmu zostaniemy zapamiętani tylko jako bezimienny element ogłupiałego tłumu [29].

3.2. WIELKA MANIPULACJA CHEMICZNA

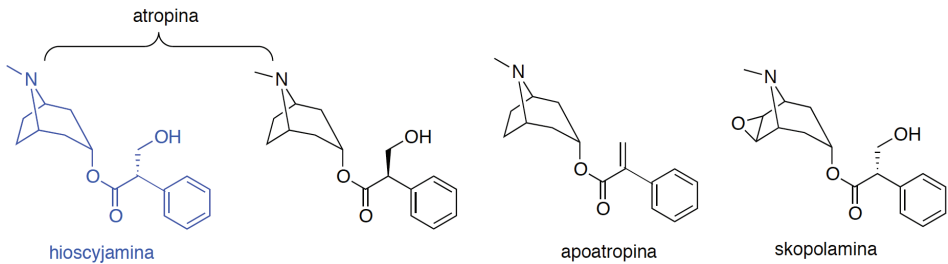
Zdolność przejścia władzy nad człowiekiem czy innym zwierzęciem jest nauce znana i często jest utożsamiana z kreatywnym zastosowaniem związków organicznych np. neurotoksyn, trucizn wpływających na pracę układu nerwowego, a przez to na funkcjonowanie całego ciała.

Z dużym prawdopodobieństwem można więc przyznać, że zombie naprawdę istnieją [30]. Według wierzeń wyznawców kultu voodoo kapłani (*hougan*, *mambo* lub *bokor*) mogą uśmiercić człowieka, a w kilka dni po jego pogrzebie znowu przywrócić do pozornego życia. W rzeczywistości nie jest to jednak człowiek, a jego ciało zamieszkałe przez jednego z duchów śmierci. Aby zmarły nie został zombie, przebijają się go kołkiem lub odrąbują ręce i nogi, a rodzina zmarłego przez kilkanaście dni po pogrzebie pilnuje grobu [31]. I tak jest do dziś.

Podstawę voodoo stanowią rdzenne wierzenia ludów zachodnioafrykańskich zmieszane z elementami spirytyzmu i zakotwiczone w katolicyzmie. Kult wykrystalizował się na Haiti po sprowadzeniu niewolników z Afryki i próbie narzucenia im religii katolickiej. Natomiast w USA kult ten rozwija się w okolicy Nowego Orleanu (Luizjana). Zbliżenia voodoo do katolicyzmu w Nowym Orleanie dokonała Marie Laveau – wielka kapłanka (*mambo*) i praktykująca katoliczka (codziennie przystępowała do komunii). Wprowadziła modę na ten kult i przyciągała doń bogatych Kreoli, organizując dla nich publiczne „nabożeństwa” voodoo oraz rezygnując z najbardziej kontrowersyjnych rytuałów [32].

Aby otrzymać zombie, kapłan używa dwóch składników – narkotyku (najczęściej otrzymanego z bielunia) oraz tetradotoksyny.

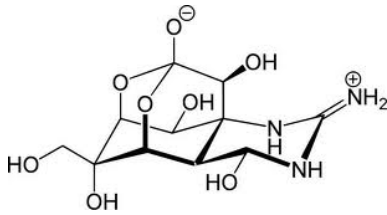
Bieluń to rodzaj bylin lub niewielkich drzew z rodziny psiankowatych powszechnie uprawiany w ogrodach, również w Polsce, jako roślina ozdobna. W naszym kraju nazwa ta obejmuje dwie rodziny – *Datura* i *Burgmansia*. Najpopularniejszy – bieluń dziedzierzawa (*Datura stramonium* L.) pochodzi z Meksyku. Ze względu na jego narkotyczne i trujące właściwości dawniej nazywano go także *czarcim ziele*, *diabelskim ziele* lub *trąbą anioła*. Roślina ta, a szczególnie ciemne ziarna zamknięte w owocu przypominającym orzech włoski pokryty kolcami, zawiera głównie alkaloidy: atropinę, apoatropinę, hioscyaminę i skopolaminę (Rys. 13). Atropina jest mieszaniną racemiczną i najprawdopodobniej powstaje na skutek racemizacji hioscyjminy w trakcie izolacji. Związki te są antagonistami receptorów muskarynowych, przez co mają działanie antycholinergiczne – zaliczane są do deliriantów [33]. Jako narkotyku używa się zmielonych ziaren bielunia. Dla kilkuletniego dziecka spożycie i rozgryzienie 5–10 nasion jest w stanie zakończyć się śmiercią, a dla osoby dorosłej 20–25 ziaren.



Rysunek 13. Alkaloidy bielunia

Figure 13. *Datura* alkaloids

Tetradotoksyna (Rys. 14) jest substancją silnie neurotoksyczną, która hamuje przewodnictwo chlorkowe w nerwach. Jest ona izolowana z organizmów ryb z rodziny rozdymkowatych. Zatrucie toksyną po spożyciu ryb rzędu *Tetraodontiformes* należy do zatruć o najbardziej gwałtownym przebiegu bowiem zawartość toksyny w gonadach, wątrobie, wnętrznościach i skórze tych ryb (słynne ryby fugu) jest tak duża, że prowadzi do nagej śmierci [34]. Toksyna nie przenika bariery krew-mózg i dlatego ofiara przez cały czas jest przytomna i zachowuje jasność widzenia, ale nie może się poruszać ze względu na postępujący paraliż, który działa też na narządy mowy i oddychania. Śmierć następuje przez uduszenie, ale jeżeli uda się wytrwać ofierze tego afrodyzjaku 24 godziny, zwykle odzyskuje zdrowie.



Rysunek 14. Wzór tetrodoksyny i fotografia jednej z ryb rozdymkowatych
 Figure 14. Structure of tetrodotoxin and photo of one of fugu fishes

Tetrodotoksynę wyizolowano także z wielu innych zwierząt, w tym z traszki kalifornijskiej (*Tariche torosa*), ryby papuziej (*Ostracion cubicus*), żab z rodzaju *Atelopus*, ośmiornicy australijskiej (*Hapalochlaena maculosa*), ślimaka morskiego *Natica herbraea*, ryb z rodziny ustnikowatych i kraba rafowego (*Atergatis floridus*). Rzeczywiste źródło tetrodotoksyny jest niepewne – zadziwiające jest bowiem, że występuje ona w tak wielu organizmach. Jej obecność wykazano w szczepach z rodziny *Vibrionaceae*, *Pseudomonas sp.* i w *Photobacterium phosphoreum*, co zdaje się wskazywać na bakteryjne pochodzenie toksyny [35].

Kapłan stosuje sproszkowane tkanki organizmu zawierającego tetrodotoksynę (najczęściej ryb *Sphoeroides testudineus* lub *Diodon hystrix*) na świeżą ranę na ciele (zwykle nacina przegub) kandydata na zombie i osoba ta rzekomo umiera. Wyprawia się jej pogrzeb (najlepiej zostawiając jej oczy otwarte), który ofiara rejestruje z całą świadomością. Po pogrzebie kapłan z pomocnikami wykopuje trumnę i „ożywia” rzekomo zmarłego – a tak naprawdę ustaje działanie toksyny [36]. Wówczas konieczne jest podanie nowo wytworzonemu zombie narkotyku i tu najczęściej używa się ekstrakt ziaren bielunia dziędzierzawy. Narkotyk podawany jest przez cały czas życia zombie – a potrafi to być kilka lat. Zazwyczaj prowadzi to do poważnych chorób psychicznych i upośledzenia ruchowego [35]. Co ciekawe, często się zdarza, że dawka tetrodotoksyny jest dobrana niewłaściwie co skutkuje chwilowym paraliżem jednej połowy ciała – tłumaczy to „dziwny” sposób poruszania się większości zombie.

Zombie produkowano głównie po to aby uzyskać robotników do ciężkiej pracy na plantacjach rolniczych. Uważa się, że dr François Duvalier, znany jako Papa Doc, dyktator Haiti w latach 1964–1971, stworzył prywatną armię zombie, która terrorizowała kraj. Warto zwrócić uwagę, że tytuł papa definiował Duvaliera jako kapłana kultu zombie [31].

PODSUMOWANIE

Niegasnąca sława wampira, wilkołaka i zombie świadczą o tym, że ich przesłanie wciąż musi być aktualne dla współczesnych odbiorców. Niezależnie od epoki te trzy monstra są odczytywane jako metafora ludzkiego stanu ducha, jego lęków i pro-

blemów. Nauka pomogła ludziom zwalczyć strach przed tymi mitycznymi potworami i przenieść je do świata fikcji. Prawdopodobnie jednak tak długo, jak człowiek będzie badał naturę i poznawał jej tajniki, tak długo różnego typu bestie będą mu towarzyszyć w utworach kultury popularnej jako wynik wyobraźni i potrzeby rozrywki, ale też i jako obawa przed nieznanym i niezbadanym. W nauce zaś znajdują się entuzjaści, którzy będą próbować ustalać zdroworozsądkowe wnioski poparte eksperymentami na ich temat.

Badania naukowe w tym zakresie są jednak trudne, gdyż podejmujący tę tematykę badacze są świadomi faktu, iż w oczach kolegów najczęściej narażają się na śmieszność lub co najwyżej pobbłażanie [31].

PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] P. Kowalski, *Kultura magiczna: omen, przesąd, znaczenie*, PWN, Warszawa 2007.
- [2] D. Brzostek, *Literatura i nierozum. Antropologia fantastyki grozy*, Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Toruń 2009.
- [3] A. Gemra, *Od gotycyzmu do horroru. Wilkołak, wampir i Monstrum Frankensteina w wybranych utworach*, Wydawnictwo Uniwersytetu Wrocławskiego, Wrocław 2008.
- [4] B. Stoker, *Dracula*, przeł. M. Wydmuch, E. Nicpan, Wydawnictwo Alfa, Warszawa 1993.
- [5] I. Kolańska, [w:] *Niedyskretny urok kiczu: Problemy filmowej kultury popularnej*, red. G. Stachówna, TAIWPN Universitas, Kraków 1997, str. 51.
- [6] S. King, *Danse Macabre*, przeł. P. Braiter, P. Zienkiewicz, Wydawnictwo Prószyński & S-ka, Warszawa 2005, str. 103.
- [7] A. Rice, A. *Wywiad z wampirem*, przeł. T. Olszewski, Dom Wydawniczy Rebis, Poznań, 2005.
- [8] S. Meyer, *Zmierzc*, przeł. J. Urban, Wydawnictwo Dolnośląskie, 2013.
- [9] B. Curran, *Księga wampirów*, przeł. W. Karkucińska, Wydawnictwo Verbum Nobile, Warszawa 2010.
- [10] M.F.M. James, R.J. Hift, Brit. J. Anaesth., 2000, **85**, 143.
- [11] M.C. DeRosa, R.J. Crutchley, Coord. Chem. Rev., 2002, **223/224**, 351.
- [12] B. Franck, M. Dust, A. Stange, P.P. Hoppe, Naturwissenschaften, 1982, **69**, 401.
- [13] A.E. O'Connor, W.M. Gallagher, A.T. Byrne, Photochem. Photobiol., 2009, **85**, 1053.
- [14] T.M. Cox, N. Jack, S. Lofthouse, J. Watling, J. Haines, M.J. Warren, Lancet, 1998, **366**, 332.
- [15] L.S. Loftus, W.M. Arnold, BMJ, 1991, **303**, 1589.
- [16] J. Gomes-Alonso, Neurology, 1998, **51**, 856.
- [17] N. Shirasu, S.O. Nam, M. Kuroki, Anticancer Res., 2013, **33**, 2823.
- [18] B. Curran, *Księga wilkołaków*, przeł. J. Mastalerz, Wydawnictwo Verbum Nobile, Warszawa 2009.
- [19] M. Janion, *Wampir. Biografia symboliczna*, Wydawnictwo: słowo/obraz terytoria, Gdańsk 2008.
- [20] E. Petoia, *Wampiry i wilkołaki. Źródła, historia, legendy od antyku do współczesności*, przeł. A. Pers, TAIWPN Universitas, Kraków 2012.
- [21] B. Baranowski, *W kręgu upiorów i wilkołaków*, Wydawnictwo Łódzkie, Łódź 1981.
- [22] J. Bar, Literatura Ludowa, 1997, **1**, 41.
- [23] D.S. Wendelin, D.N. Pope, S.B. Mallory, J. Am. Acad. Veterin., 2003, **48**, 161.
- [24] R.M. Rashid, M.E. White, Dermatol. On Line J., 2007, **13**, 8.
- [25] R.L. Rosenfeld, New Engl. J. Med., 2005, **353**, 2578.
- [26] S. Sadcheva, Indian J. Dermatol. 2010, **55**, 3.

- [27] B.D. Hirsch, [w:] *Renaissance Poetry and Drama in Context: Essays for Christopher Wortham*, red. A. Lynch, A.M. Scott, Cambridge Scholars Publishing, 2008, str. 91.
- [28] M. Marcela, *Świat i Słowo*, 2012, **1**, 103.
- [29] M. Haltof, *Kino lęków*, Wydawnictwo Szumacher, Kielce 1992.
- [30] D. Wade, *The Serpent and the Rainbow*, Warner, New York 1985.
- [31] Inglis, D. *SCRIPTed*, **7**, 352.
- [32] N. Dessens, *Caribbean Stud.*, 2008, **36**, 166.
- [33] P. Soni, A.A. Siddiqui, J. Dwivedi, V. Soni, *Asian Pacific J. Tropic. Biomed.*, 2012, **2**, 1002.
- [34] E.G. Moczydlowski, *Toxicon*, 2013, **63**, 165.
- [35] R. Littlewood, C. Douyon, *Lancet*, 1997, **350**, 1094.
- [36] M.-A. Gosser Esquilin, *Hispanet J.*, 2012, **5**.

Praca wpłynęła do Redakcji 30 listopada 2013

PROLINA – POSPOLITY AMINOKWAS WYJĄTKOWY KATALIZATOR. CZĘŚĆ III. REAKCJA MANNICHA

PROLINE AS A COMMON AMINO ACID AND AN EXCEPTIONAL CATALYST. PART III. MANNICH REACTION

**Renata Studzińska*, Aleksandra Karczmarzka-Wódzka,
Marcin Wróblewski, Renata Kołodziejska,
Marcin Dramiński**

*Katedra i Zakład Chemii Ogólnej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika,
Collegium Medicum w Bydgoszczy,
ul. Dębowa 3, 85-626 Bydgoszcz
e-mail: rstud@cm.umk.pl

Abstract

Wprowadzenie

1. Mechanizm reakcji Mannicha katalizowanej proliną
 2. Reakcja Mannicha w syntezie β -aminoketonów, β -aminoaldehydów i β -aminoalkoholi
 - 2.1. Enancjoselektywna synteza β -aminoketonów
 - 2.2. Enancjoselektywna synteza α -hydroksy- β -aminoketonów
 - 2.3. α -Aminometylacja ketonów
 - 2.3. α -Aminometylacja ketonów
 - 2.4. Synteza β -aminoaldehydów i ich redukcja
 3. Enancjoselektywna synteza blokowanych β -aminocukrów
 4. Synteza α -aminokwasów
 5. Reakcje Mannicha z zastosowaniem *N*-Boc-iminy
- Uwagi końcowe
Piśmiennictwo cytowane
-



Dr Renata Studzińska, pracownik Katedry i Zakładu Chemii Ogólnej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autorki związane są z badaniami nad syntezą zmodyfikowanych analogów nukleozydów pirymidynowych.



Dr Aleksandra Karczmarzka-Wódzka, pracownik Katedry i Zakładu Chemii Ogólnej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autorki obejmują badania nad enancjoselektywną redukcją analogów nukleozydowych.



Dr Marcin Wróblewski, pracownik Katedry i Zakładu Chemii Ogólnej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autora obejmują syntezę organiczną z wykorzystaniem enzymów jak również syntezę modyfikowanych nukleozydów pirymidynowych.



Dr Renata Kołodziejska, pracownik Katedry i Zakładu Chemii Ogólnej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autorki związane są z badaniami nad regio- i stereoselektywnymi właściwościami biokatalizatorów oraz modyfikacją analogów nukleozydów pirymidynowych.



Prof. dr hab. Marcin Dramiński, kieruje pracą w Zakładzie Chemii Ogólnej Collegium Medicum. Interesuje się chemią i stereochemią syntez związanych z analogami nukleozydów pirymidynowych i dydaktyką przedkliniczną dla studentów medycyny i kierunków pokrewnych.

ABSTRACT

Mannich reaction occurring among ketone, aldehyde, and amine is one of the ways of a synthesis of biologically active compounds. Reactions of this type were carried out in the presence of different catalysts [3–10], however in recent years a lot of attention has been paid to enantioselective Mannich reaction catalyzed with proline. Such reactions were carried out with the use of different compounds containing carbonyl group and the most frequently used amine was *p*-anisidine. The advantage of the use of *p*-anisidine is a possibility of conducting the direct Mannich reaction (Scheme 3). In this way β -amino ketones (Tab. 1, 2, 4) [15, 18–20, 23, 24], α -hydroxy- β -amino ketones (Tab. 3) [15, 22], and β -amino alcohols (Tab. 5, 6) [25, 26] were obtained.

A possibility of syntheses of β -amino sugars and α -amino acids with their derivatives (Tab. 7) [28, 29] is worth noticing. In a great number of described reactions, the products were obtained with satisfactory yield and enantiomeric excess. Taking into consideration the difficulty of a removal of *p*-hydroxyphenyl group which protects amine group in the resulting products, the attempts of using different amine compounds in Mannich reactions catalyzed with proline were undertaken. The use of amines blocked by *tert*-butoxycarbonyl group (Boc) enabled to obtain the products with high yield and ee values (Tab. 12–15) [35–38]. However in the case of the use of Boc the reaction must be carried out in an indirect way (it is necessary to prepare imine blocked by Boc earlier).

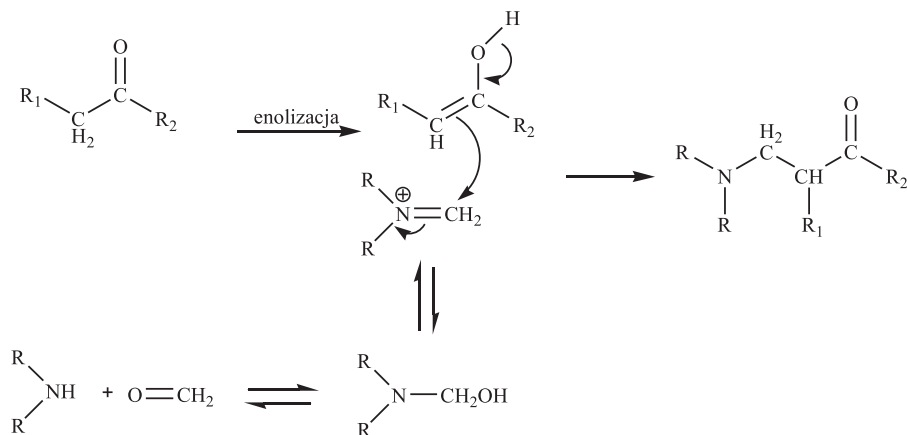
Keywords: proline, Mannich reaction, asymmetric synthesis

Słowa kluczowe: prolina, reakcja Mannicha, synteza asymetryczna

WPROWADZENIE

Reakcja Mannicha jest przykładem reakcji trójskładnikowej, w której reagentami są keton, aldehyd oraz amina. Prowadzi ona do otrzymania β -aminoketonów w wyniku tworzenia wiązania C–C.

Reakcja przebiega pomiędzy enolową formą związku karbonylowego (ketonu) a elektrofilem (jonem iminiowym lub odpowiednią iminą), który często otrzymywany jest *in situ* w reakcji aldehydu z aminą (Schemat 1) [1, 2].



Schemat 1. Mechanizm reakcji Mannicha

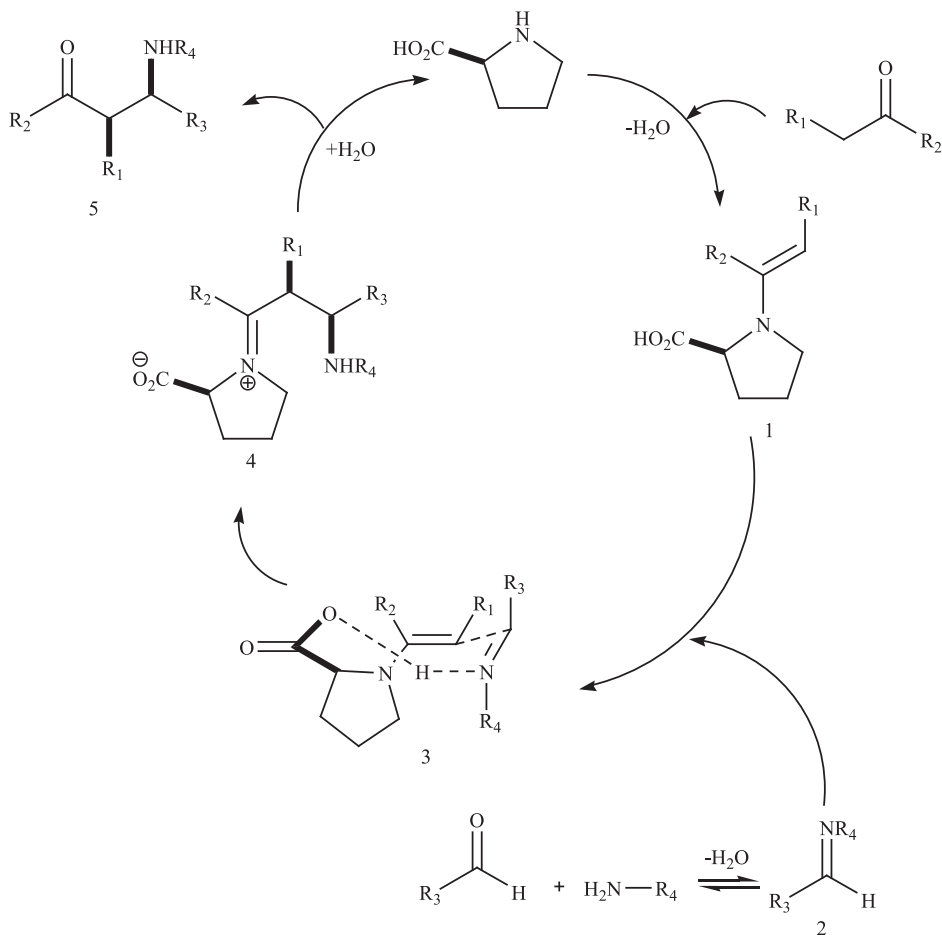
Scheme 1. Mechanism of the Mannich reaction

Zapotrzebowanie współczesnego przemysłu farmaceutycznego na optycznie czynne związki zawierające azot spowodowało wzrost zainteresowania asymetrycznymi wersjami reakcji Mannicha. Pierwsze doniesienia na temat enancjoselektywności reakcji Mannicha pojawiły się na początku lat dziewięćdziesiątych XX w. [3, 4]. Katalityczne, enancjoselektywne reakcje typu Mannicha pierwsi opisali Kobayashi i in. [5, 6], którzy zastosowali jako katalizator chiralny kompleks cyrkonu. W latach późniejszych stosowano również chiralne kompleksy innych metali, m.in. miedzi [7], cynku [8, 9] i lantanu [10], jednak w przypadku tych katalizatorów konieczne było stosowanie równomolowych ilości przygotowanych wcześniej półproduktów: enolanu i iminy.

Ważnym katalizatorem w reakcjach typu Mannicha okazała się prolina, którą wcześniej stosowano w innych asymetrycznych reakcjach, m.in. kondensacji aldolowej, α -aminacji aldehydów i ketonów, czy reakcji Dielsa-Aldera [11]. Zastosowanie proliny umożliwiło bezpośrednie przeprowadzenie reakcji wieloskładnikowej, bez konieczności wcześniejszego wyizolowania enolanu i iminy.

1. MECHANIZM REAKCJI MANNICHA KATALIZOWANEJ PROLINĄ

Mechanizm reakcji Mannicha katalizowanej proliną (Schemat 2) jest analogiczny do reakcji kondensacji aldolowej.

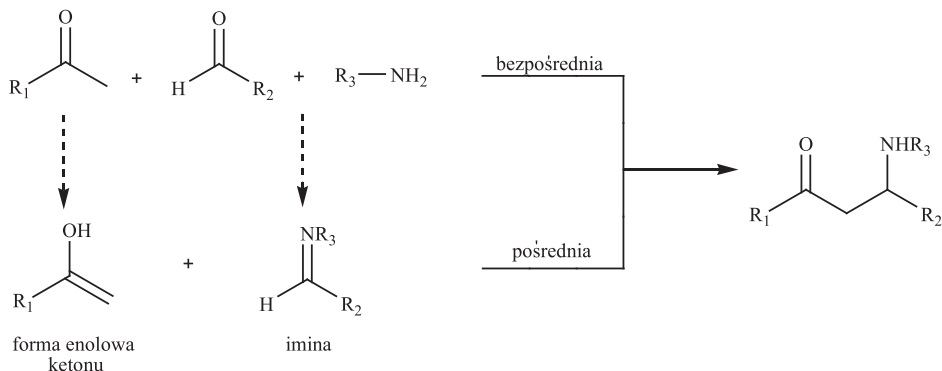


Schemat 2. Mechanizm reakcji Mannicha katalizowanej L-proliną
 Scheme 2. Mechanism of the L-proline-catalyzed Mannich reaction

W przypadku zastosowania L-proliny jako katalizatora w reakcji udział bierze nie forma enolowa związku karbonylowego, a enamina (1), powstała w wyniku reakcji proliny ze związkiem karbonylowym. Imina (2) powstaje w reakcji biegnącej równolegle. Zarówno w przypadku iminy jak i enaminy w przewadze powstają izomery *E*. W wyniku addycji iminy (elektrofila) do enaminy następuje tworzenie się wiązania C-C (3). Jest to etap generujący stereoselektywność reakcji. W etapie tym istotną rolę odgrywa grupa karboksylowa proliny, ponieważ następuje przeniesienie protonu z tej grupy na atom azotu iminy. Stan przejściowy (3), tworzony w wyniku

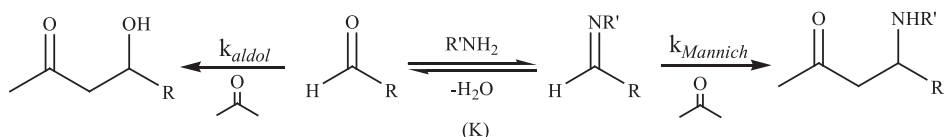
ataku lica *si* (*E*)-enaminy (1) na lico *si* (*E*)-iminy (2) ma strukturę odpowiadającą konformacji krzesłowej cykloheksanu. (*E*)-enaminy (1) i (*E*)-iminy (2) oddziałują na siebie w powyższy sposób, aby uniknąć zawady sterycznej pomiędzy podstawnikiem przy atomie azotu iminy a pierścieniem proliny. Wynikiem takiego oddziaływania jest uzyskiwanie *syn*-produktów [11–16].

Reakcje Mannicha katalizowane prolina mogą przebiegać w sposób bezpośredni lub pośredni. Reakcje bezpośrednie to takie, w których reagują ze sobą keton, aldehyd i amina, natomiast w reakcji pośredniej udział biorą keton i imina, powstała wcześniej w reakcji aldehydu z aminą (Schemat 3).



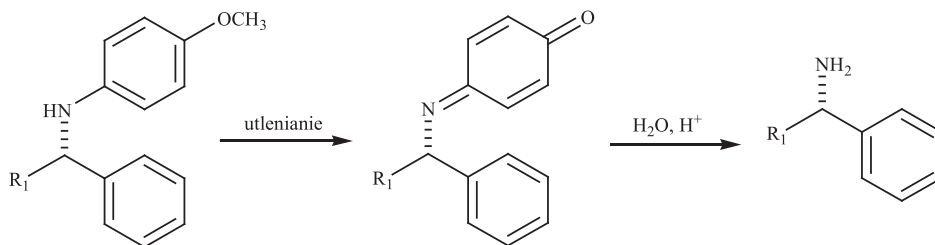
Schemat 3. Bezpośrednia i pośrednia reakcja Mannicha
Scheme 3. Direct and indirect Mannich reaction

W bezpośredniej trójskładnikowej reakcji Mannicha, kiedy w mieszaninie reakcyjnej znajdują się obok siebie: aldehyd, keton i amina, w obecności proliny może zachodzić również kondensacja aldolowa, która jest reakcją konkurencyjną do reakcji Mannicha. Udział produktów obu reakcji w mieszaninie poreakcyjnej zależy od wartości stałej równowagi *K* procesu tworzenia iminy oraz od stałych szybkości reakcji Mannicha i kondensacji aldolowej (Schemat 4) [15].



Schemat 4. Reakcja Mannicha i kondensacja aldolowa jako reakcje konkurencyjne
Scheme 4. Mannich reaction and aldol reaction as competitive reactions

W reakcjach Mannicha w zależności od potrzeb stosuje się różnego rodzaju aldehydy i ketony. Natomiast najczęściej wykorzystywanym składnikiem aminowym jest *p*-anizydyna, ze względu na uzyskiwane wysokie wydajności i wartości *ee*. Nie bez znaczenia jest również możliwość łatwego usunięcia grupy *p*-metoksyfenylowej (PMP) z otrzymanego produktu w warunkach utleniających (Schemat 5) [15, 17].



Schemat 5. Usunięcie grupy PMP w produktach reakcji Mannicha

Scheme 5. PMP deprotection in Mannich reaction products

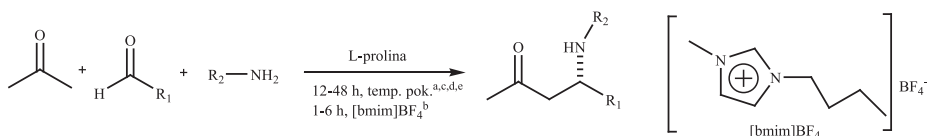
2. REAKCJA MANNICHA W SYNTEZIE β -AMINOKETONÓW, β -AMINOALDEHYDÓW I β -AMINOALKOHOLI

2.1. ENANCJOSELEKTYWNA SYNTEZA β -AMINOKETONÓW

Pierwsze asymetryczne reakcje Mannicha katalizowane prolina przeprowadzono z udziałem acetonu i *p*-anizydyny [18, 19]. Wyniki okazały się zadowalające. Niższą wydajność, przy wyższej wartości ee zaobserwowano w przypadku zastosowania aldehydów aromatycznych (Tab. 1, reakcje 1, 4) w porównaniu z reakcjami przebiegającymi z udziałem alifatycznych α -podstawionych i niepodstawionych aldehydów (Tab. 1, reakcje 7, 12–15). Podejmowane były próby stosowania w reakcjach Mannicha innych amin aromatycznych, jednak uzyskane produkty charakteryzowały się niewielką enancjoselektywnością (Tab. 1, reakcje 2, 3, 5, 8, 9), zadowalające okazało się jedynie zastosowanie *p*-chloroaniliny (Tab. 1, reakcja 10).

Tabela 1. Reakcje Mannicha z zastosowaniem acetonu

Table 1. Mannich reactions in the presence of acetone



Numer	R ₁	R ₂	Wydajność (%)	ee (%)	Lit.
1a			50 ^a	94	18
1b			54 ^b	95	20
2			50 ^{a,c}	40	19

Numer	R ₁	R ₂	Wydajność (%)	ee (%)	Lit.
3			48 ^{a,c}	51	19
4			35 ^a	96	18
5			42 ^{a,c}	86	19
6			63 ^b	82	20
7a			90 ^d	93	18
7b			87 ^e	91	18
7c			80 ^b	43	18
8			43	<10	16
9			51	<10	16
10			55	84	16
11			74 ^d	73	18
12a			82 ^d	75	19
12b			98 ^b	93	20
13			56 ^a	70	18
14			80 ^d	93	16

Numer	R ₁	R ₂	Wydajność (%)	ee (%)	Lit.
15			60 ^d	80	16

Warunki prowadzenia reakcji:

^a DMSO:aceton 4:1

^b reakcja w cieczy jonowej [bmim]BF₄

^c reakcja pośrednia (zastosowano przygotowaną wcześniej aldiminę)

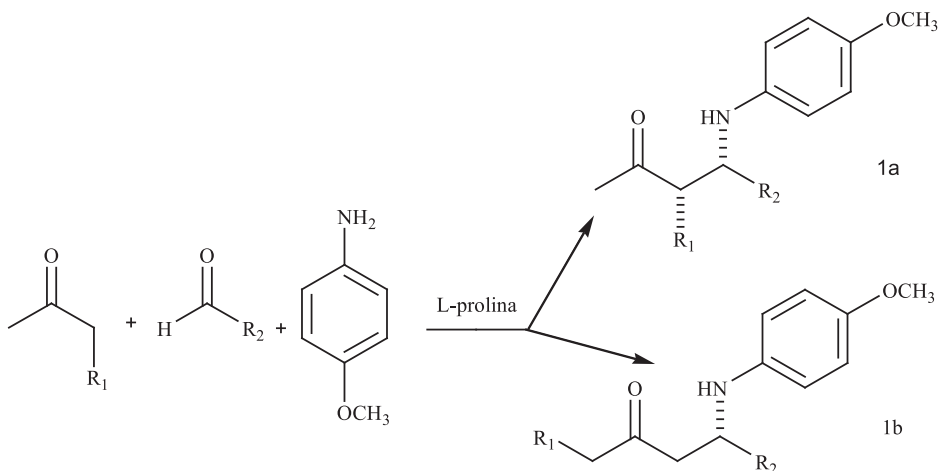
^d aceton

^e chloroform:aceton 4:1.

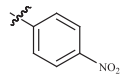
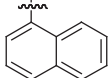
Reakcje Mannicha z zastosowaniem *p*-anizydyny jako składnika aminowego i *p*-nitrobenzaldehydu prowadzone były również dla innych ketonów [15, 20]. W ich wyniku uzyskano wysoką wydajność, diastereo- i enancjoselektywność (Tab. 2).

Tabela 2. Reakcje Mannicha z udziałem innych ketonów

Table 2. Mannich reaction in the presence of different ketones



Numer	R ₁	R ₂	Produkt	Wydajność (%)	dr (<i>syn/anti</i>)	ee (%)	Lit.
1	CH ₃		1a	96 ^{a,b}	95:5	99	15
			1b		–	94	15
3	OCH ₃		1a	93 ^b	95:5	98	15
4			1b	60 ^c	–	87	20

Numer	R ₁	R ₂	Produkt	Wydajność (%)	dr (<i>syn/anti</i>)	ee (%)	Lit.
5			1b	52 ^c	–	93	20

^a 1a:1b = 2,5:1

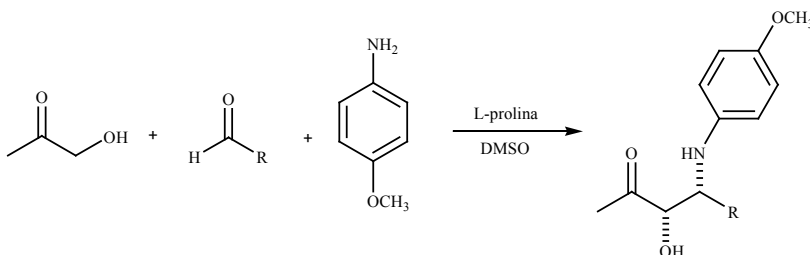
^b stężenie prolina 35 mol%, DMSO 50%

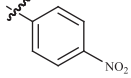
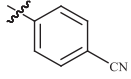
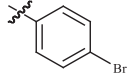
^c reakcja prowadzona w cieczy jonowej [bmim]BF₄.

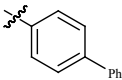

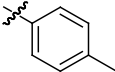
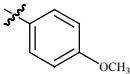

2.2. ENANCJOSELEKTYWNA SYNTEZA α -HYDROKSY- β -AMINOKETONÓW

W przypadku zastosowania hydroksyacetonu jako donora zaobserwowano wysoką wydajność oraz chemo-, regio-, diastereo- i enancjoselektywność przeprowadzonych reakcji, w wyniku których, otrzymuje się *syn*-1,2-aminoalkohole (Tab. 3) [15]. Dla porównania analogiczne reakcje kondensacji aldolowej prowadzą do uzyskania *anti*-dioli [21].

Tabela 3. Enancjoselektywna synteza *syn*-1,2-aminoalkoholi
Table 3. Enantioselective synthesis of *syn*-1,2-amino alcohols



Numer	R	Wydajność (%)	dr (<i>syn/anti</i>)	ee (%)
1a		92 ^a	20:1	>99
1b		98 ^b	94:6	99
1c		98 ^c	94:6	99
2a		88 ^a	15:1	99
2b		98 ^b	96:4	98
2c		98 ^c	96:4	99
3a		90 ^a	15:1	98
3b		94 ^b	94:6	96
3c		96 ^c	94:6	98

Numer	R	Wydajność (%)	dr (<i>syn/anti</i>)	ee (%)
4		79 ^a	8:1	94
5a		83 ^a	9:1	93
5b		90 ^b	9:1	85
5c		94 ^c	9:1	98
6a		85 ^a	5:1	86
6b		90 ^c	85:15	98
7a		88 ^a	3:1	61
7b		85 ^b	75:25	66
7c		91 ^c	75:25	81
8		57 ^a	17:1	65

Warunki prowadzenia reakcji:

^a DMSO, temp. pokojowa, 3–16 h

^b DMSO, 1 h, reakcja wspomagana ultradźwiękami

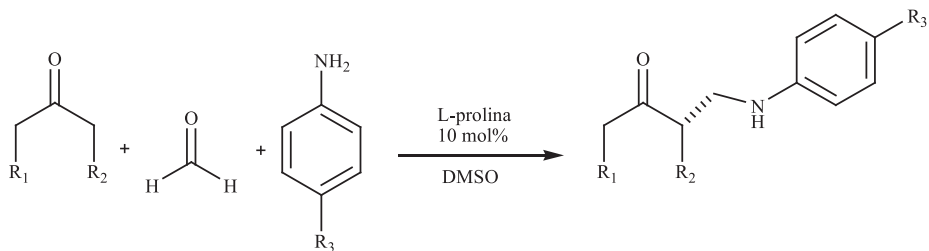
^c DMSO, 1 h, reakcja pośrednia (zastosowano przygotowaną wcześniej aldiminę) wspomagana ultradźwiękami.

Reakcje prowadzone w temperaturze pokojowej wymagają długiego czasu (do 24 godzin). Kantam i in. [22] przeprowadzili reakcje Mannicha wspomagane ultradźwiękami, osiągając podobne rezultaty już po godzinie. W pośredniej reakcji Mannicha, z zastosowaniem przygotowanej wcześniej iminy w większości przeprowadzonych reakcji zaobserwowano wzrost wydajności i enancjoselektywności.

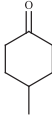
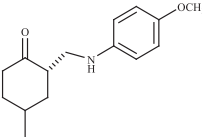

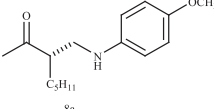
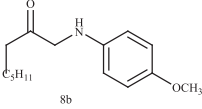
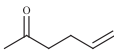
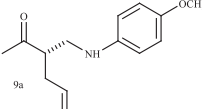
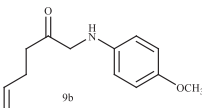

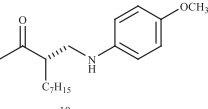
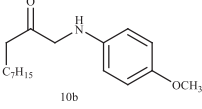

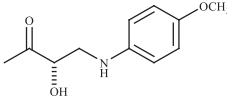
2.3. α -AMINOMETYLACJA KETONÓW

Zastosowanie formaldehydu w klasycznej reakcji Mannicha pozwala na wprowadzenie grupy aminometylowej w położenie α związku karbonylowego, co w konsekwencji umożliwia otrzymanie w prosty sposób β -aminoketonów. Tego typu reakcje prowadzono z udziałem cykloheksanonu i jego pochodnych oraz wybranych metyloketonów alifatycznych (Tab. 4) [23, 24].

Tabela 4. α -Aminometylacja ketonów
 Table 4. α -Aminomethylation of different ketones



Numer	Keton	R_3	Produkt	Wydajność (%)	ee (%)
1		OCH_3		90	>99
2		I		45	>99
3		Br		71	>99
4		H		92	>99
5		OCH_3		85	>99
6		OCH_3		84 ^a	>99

Numer	Keton	R ₃	Produkt	Wydajność (%)	ee (%)
7		OCH ₃		85 ^b	>99 ^c
8		OCH ₃	 	80 8a:8b = 2:1	>99
9		OCH ₃	 	94 9a:9b = 4:1	84
10		OCH ₃	 	72 10a:10b = 6:1	>99
11		OCH ₃		60 ^a	70

^a stężenie prolina 30 mol%,

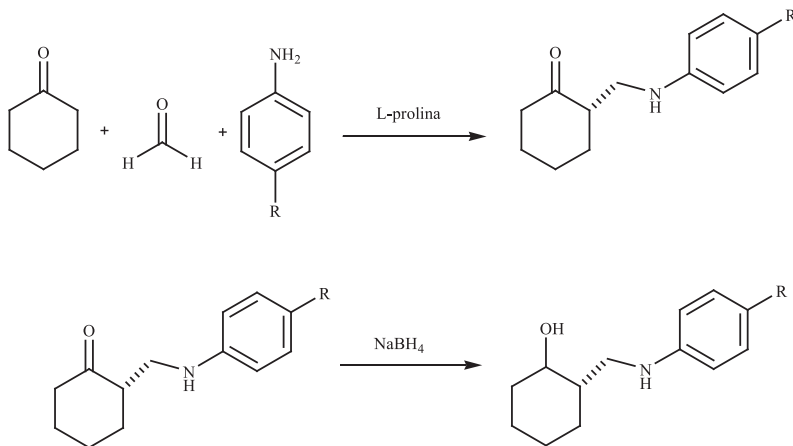
^b *trans/cis* = 3:1

^c izomer *trans*.

Redukcja β -aminoketonów prowadzi do otrzymania 3-aminoalkoholi, które są cennymi związkami biologicznie czynnymi. Dużym ułatwieniem w syntezie tej grupy związków jest możliwość przeprowadzenia redukcji bezpośrednio w mieszaninie preakcyjnej, bez wyodrębniania β -aminoketonu otrzymanego w reakcji

Mannicha. Tego typu reakcje prowadzono dla cykloheksanonu w różnych warunkach (Tab. 5) [25].

Tabela 5. Synteza 3-aminoalkoholi z udziałem cykloheksanonu
Table 5. Synthesis of 3-amino alcohols in the presence of cyclohexanone



Numer	R	Temp. (°C)	Ilość katalizatora (mol%)	Czas (h)	Wydajność (%) ^a	ee (%)
1a	OCH ₃	21	10 ^b	21	55	95
1b		45 ^c	10 ^b	2,5	81	95
2a	<i>i</i> -Pr	21	10 ^b	24	40	98
2b		45 ^c	10 ^b	3	71	97
3	H	21	10 ^b	26	58	97
4	H	25–30	20 ^b	25	66	98
5	H	25–30	20 ^d	30	81	98
6a	H	45–50	10 ^b	27	85	97
6b		46 ^c	10 ^b	2,5	96	98
7a	H	45–50	1	23	82	97
7b		48 ^c	1	4	89	97
8	H	64–66	10	4,5	79	96
9	H	64–66	5	4,5	82	98
10	H	64–66	1	8	68	98

Numer	R	Temp. (°C)	Ilość katalizatora (mol%)	Czas (h)	Wydajność (%) ^a	ee (%)
11	H	90–93	10	4	68	78

^a wydajność β -aminoalkoholu

^b w DMSO

^c promieniowanie mikrofalowe

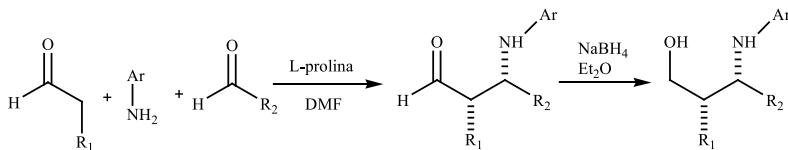
^d w DMF.

Największą wydajność reakcji obserwuje się w przypadku zastosowania aniliny jako „składnika aminowego”. Wydajność ta zmienia się nieznacznie wraz ze wzrostem temperatury, jednak czas reakcji jest zdecydowanie krótszy. Zbyt wysoka temperatura powoduje spadek zarówno wydajności jak i wartości ee. Prowadzenie analogicznych reakcji z zastosowaniem promieniowania mikrofalowego powoduje znaczne skrócenie czasu reakcji, przy jednoczesnym wzroście wydajności i zachowaniu wartości ee.

2.4. SYNTEZA β -AMINOALDEHYDÓW I ICH REDUKCJA

Zastosowanie w reakcjach Mannicha dwóch aldehydów, z których jeden spełnia rolę donora a drugi akceptora, prowadzi do otrzymania β -aminoaldehydów. Związki te charakteryzują się niezbyt dużą trwałością i często ulegają rozkładowi podczas ich izolowania z mieszaniny poreakcyjnej, dlatego też bezpośrednio w mieszaninie reakcyjnej przeprowadza się ich redukcję do 3-aminoalkoholi [26]. Najlepsze wyniki uzyskuje się w przypadku zastosowania aldehydów aromatycznych jako akceptorów i aldehydów alifatycznych jako donorów (Tab. 6, przykład 1–14, 16–18) Wyjątkiem jest użycie etanal jako donora (Tab. 6, przykład 15). Śladowe ilości produktów otrzymano, kiedy jako akceptor zastosowano rozgałęziony aldehyd alifatyczny (Tab. 6, przykład 19, 20). Większe wydajności obserwuje się w przypadku reakcji prowadzonych w bardzo niskich temperaturach (mimo zastosowania niższego stężenia katalizatora), co jest spowodowane większą w tych warunkach trwałością otrzymanego produktu pośredniego – β -aminoaldehydu. Diastereo- i enancjoselektywność procesu zależy od użytego akceptora (najczęściej aldehydu aromatycznego) i w większości prowadzonych reakcji jest zadowalająca.

Tabela 6. Synteza 3-aminoalkoholi z udziałem dwóch aldehydów
 Table 6. Synthesis of 3-amino alcohols in the presence of two aldehydes



Nr	R ₁	R ₂	Ar	Temp. (°C)	Wydajność (%)	dr	ee (%)
1a	CH ₃	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	4	75 ^a	>19:1	99
1b				4	41 ^b	>19:1	99
1c				0	46 ^b	>19:1	>99
2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	-20	77 ^a	>10:1	94
3a	CH ₃	C ₆ H ₅	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	4	62 ^a	4:1	75
3b				0	66 ^b	10:1	88
3c				-20	80 ^b	>10:1	98
4a	CH ₃	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	0	75 ^a	>10:1	98
4b				-20	88 ^b	>10:1	>99
5	CH ₃	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	-20	88 ^b	>10:1	>99
6	CH ₃	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	-10	65 ^b	>10:1	99
7	CH ₃	<i>m</i> -BrC ₆ H ₄	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	-10	72 ^b	>10:1	99
8	CH ₃	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	-20	50 ^b	>10:1	55
9	CH ₃	furfuryl	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	-20	80 ^b	4:1	84
10	CH ₃	2-pirydył	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	-20	85 ^b	>19:1	>99
11	CH ₃	2-pirydył	C ₆ H ₅	-20	78 ^b	>19:1	>99
12	CH ₃	2-pirydył	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	-20	82 ^b	>10:1	>99
13	CH ₃	2-pirydył	<i>m</i> -BrC ₆ H ₄	-20	56 ^b	>10:1	99
14	CH ₃	2-pirydył	<i>p</i> -IC ₆ H ₄	-20	65 ^b	>10:1	>99
15	H	2-pirydył	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	-20	śladowa ^b	-	-
16	C ₂ H ₅	2-pirydył	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	-20	80 ^b	2:1	>99
17	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	2-pirydył	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	-20	78 ^a	10:1	>99
18	CH ₃	3-pirydył	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	-20	80 ^b	>10:1	>99

Nr	R ₁	R ₂	Ar	Temp. (°C)	Wydajność (%)	dr	ee (%)
19	CH ₃	cykloheksyl	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	-20	śladowa ^b	-	-
20	CH ₃	izopropyl	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	-20	śladowa ^b	-	-
21	CH ₃	C ₂ H ₅	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	-20	82 ^b	>10:1	94

^a stężenie proliny – 20 mol%.

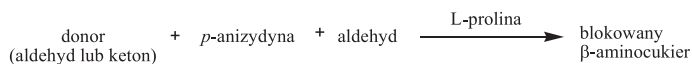
^b stężenie proliny – 10 mol%.

3. ENANCJOSELEKTYWNA SYNTEZA BLOKOWANYCH β-AMINOCUKRÓW

Enancjoselektywna reakcja Mannicha znalazła również zastosowanie w syntezie blokowanych β-aminocukrów [27, 28]. W reakcjach tego typu donorem może być blokowany odpowiednio hydroksyaldehyd lub hydroksyketon. Metodą tą otrzymano m.in. blokowane aminotreozy (Tab. 7, reakcje 1–4) [27] oraz ketopentozy i ketoheksyzy (Tab. 7, reakcje 5–7) [28]. Reakcje przebiegają z doskonałą chemo-selektywnością (w mieszaninie poreakcyjnej obecne są jedynie śladowe ilości odpowiednich produktów kondensacji aldolowej). Obserwuje się również wysokie wydajności i wartości ee prowadzonych reakcji.

Tabela 7. Synteza aminocukrów

Table 7. Synthesis of amino sugars



Bn=benzyl, TBS=*tert*-butyldimetylosilil, TIBS=triizobutylosilil, TBDPS=*tert*-butyldifenylosilil

Nr	Donor	Aldehyd	Produkt	Wydajność (%)	dr (de)	ee (%)
1				80 ^a	4:1	95
2				90 ^a	1:1	99
3				50 ^a	1:1	95
4				58 ^a	1:1	91

Nr	Donor	Aldehyd	Produkt	Wydajność (%)	dr (de)	ee (%)
5				91 ^b	>99%	98
6				94 ^c	60%	82
7				57 ^b	80%	

^a prolina 20 mol%, DMF, temp. pokojowa, 48 h

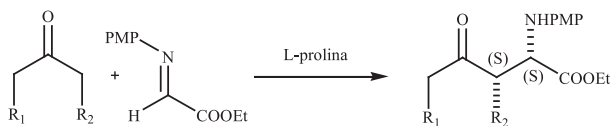
^b prolina 30 mol%, DMF, 2°C

^c prolina 30 mol%, NMP (*N*-metylopirolidynon), 2°C.

4. SYNTEZA α -AMINOKWASÓW

Reakcja Mannicha znalazła również zastosowanie w syntezie enancjomerycznie czystych α -aminokwasów niebiałkowych. Reakcje przebiegają w sposób pośredni, pomiędzy iminą (utworzoną w wyniku reakcji gliksolanu etylu z *p*-anizydyną) a odpowiednim ketonem lub aldehydem, co prowadzi do otrzymania estrów etylowych α -amino- γ -okso kwasów. W przypadku zastosowania ketonu jako donora, otrzymuje się α -amino- γ -oksoestry z doskonałą wydajnością, a w większości przypadków również diastereo- i enancjoselektywnością (Tab. 8) [29]. Mniejszą wartość ee obserwuje się jedynie w przypadku użycia w reakcji fluoroacetanu (Tab. 8, reakcja 6). Prowadzenie reakcji w cieczy jonowej [20] powoduje skrócenie czasu jej przebiegu, natomiast nie wpływa znacząco na wydajność oraz wartości dr i ee otrzymanych produktów.

Tabela 8. Enancjoselektywna synteza α -amino- γ -oksoestrów
 Table 8. Enantioselective synthesis of α -amino γ -oxoesters



Nr	R ¹	R ²	Wydajność (%)	dr	ee (%)	Lit.
1a			86 ^a	–	99	29
1b	-H	-H	82 ^b	–	95	29
1c			80 ^c	–	97	20
2a	-H	-CH ₃	72 ^b	>19:1	>99	29
2b			77 ^c	>19:1	>99	20
3	-CH ₃	-CH ₃	47 ^b	>19:1	>99	29
4a		-(CH ₂) ₃ -	81 ^b	>19:1	>99	29
4b			99 ^c	>19:1	>99	20
5	-H	-CH ₂ CH=CH ₂	79 ^b	>19:1	>99	29
6	-F	-H	77 ^b	–	61	29
7	-H	-OH	62 ^b	>19:1	99	29

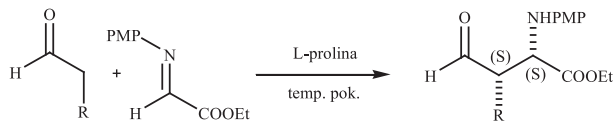
^a L-prolina 20 mol%, w acetonie, temp. pok.

^b L-prolina 20 mol%, DMSO, 2–24 h, temp. pok.

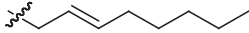

^c L-prolina 5 mol%, reakcja w cieczy jonowej [bmim]BF₄, 2 h.

W przypadku użycia jako donora aldehydu, produktami są α -amino- β -formyloestry. Tego typu reakcje prowadzone były dla aldehydów alifatycznych w różnych rozpuszczalnikach (Tab. 9) [30–32]. W przypadku reakcji prowadzonych w środowisku organicznym, najlepsze rezultaty uzyskano dla aldehydów o dłuższych łańcuchach (Tab. 9, reakcje 5a, 5c, 6, 7a). W przypadku aldehydów zawierających 3–6 atomów węgla obserwuje się wyraźne pogorszenie zarówno wydajności jak i wartości dr uzyskanych produktów (Tab. 9, reakcje 1–4, 8). Z kolei niższe wartości ee obserwuje się w przypadku rozgałęzienia łańcucha w cząsteczce aldehydu (Tab. 9, reakcje 1a – 1 h). Obecność wody w mieszaninie reakcyjnej nie wpływa znacząco na wyniki reakcji.

Tabela 9. Enancjoselektywna synteza α -amino- β -formyloestrów
 Table 9. Enantioselective synthesis of α -amino β -formyl esters



Nr	R	Wydajność (%)	dr	ee (%)	Lit.	
1a		81 ^a	>10:1	93	30	
1b		75 ^b	10:1	72	31	
1c		80 ^c	>10:1	87	32	
1d		70 ^d	>10:1	80	32	
1e		62 ^e	>10:1	74	32	
1f		75 ^f	>10:1	88	32	
1g		79 ^g	>10:1	88	32	
1h		90 ^h	5:1	93	32	
1j		70 ⁱ	>10:1	98	26	
2a		-CH ₃	72 ^a	1,1:1	99	30
2b			67 ^b	2:1	99	31
2c	67 ⁱ		1,5:1	>99	26	
3	-C ₂ H ₅	57 ^a	1,5:1	99	30	
4a		81 ^a	3:1	99	30	
4b		79 ^b	7:1	95	31	
5a		81 ^a	>19:1	>99	30	
5b		82 ^b	>19:1	95	31	
5c		78 ⁱ	>10:1	>99	26	
5d		88 ⁱ	32:1	>99	32	
6		84 ^b	15:1	99	31	

Nr	R	Wydajność (%)	dr	ee (%)	Lit.
7a		89 ^a	>19:1	99	30
7b		88 ^b	>19:1	>99	31
7c		89 ^k	>19:1	>99	31
7d		67 ^l	>19:1	>99	31
7e		57 ^l	10:1	95	31
7f		40 ^m	>19:1	99	31
8a			71 ^a	>19:1	>99
8b	64 ^b		5:1	89	31
8c	77 ^j		7:1	99	26
9	-CH ₂ C ₆ H ₅		78 ^b	5:1	91

^a L-prolina 5 mol%, dioksan, 2–24 h

^b L-prolina 10 mol%, H₂O:THF = 1:9, 4–24 h

^c L-prolina 10 mol%, DMSO, 8 h

^d L-prolina 10 mol%, eter dietylowy

^e L-prolina 10 mol%, chloroform

^f L-prolina 10 mol%, octan etylu

^g L-prolina 10 mol%, THF

^h L-prolina 10 mol%, [bmim]BF₄

ⁱ L-prolina 20 mol%, DMSO

^j L-prolina 10 mol%, DMF, 4°C

^k L-prolina 10 mol%, H₂O:dioksan = 1:9, 17–24 h

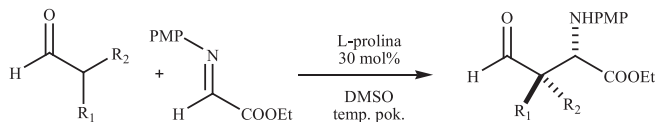
^l L-prolina 10 mol%, H₂O:acetonitryl = 1:9, 17–24 h

^l L-prolina 10 mol%, H₂O:etanol = 1:9, 17–24 h

^m L-prolina 10 mol%, H₂O:DMF = 1:9, 17–24 h.

W celu otrzymania α -amino- β -formyloestrów z doskonałym rezultatem stosowano również jako donory α,α -dipodstawione aldehydy, głównie te, zawierające w położeniu α asymetryczny atom węgla (Tab. 10) [33].

Tabela 10. α,α -Dipodstawione aldehydy w syntezie α -amino- β -formyloestrów
 Table 10. Branched aldehydes in α -amino α -formyl esters' synthesis



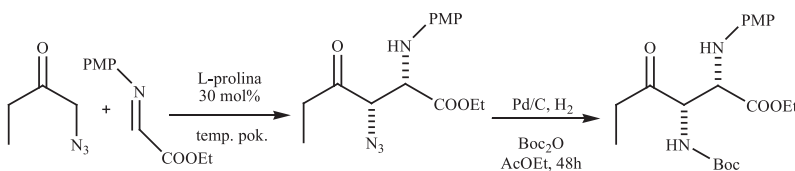
Nr	Produkt	Czas (h)	Wydajność (%)	dr (<i>syn/anti</i>)	ee (<i>syn/anti</i>)
1		6	66	85:15	86/25
2		0,25	99	96:4	93/5
3		3,5	80	83:17	92/40
4		10	82	75:25	88/-
5		45	80	61:39	96/64
6		46	80	60:40	>99/10
7		45	91	70:30	88/52

Nr	Produkt	Czas (h)	Wydajność (%)	dr (<i>syn/anti</i>)	ee (<i>syn/anti</i>)
8		6	94	–	98
9		48	85	–	55

Istnieje również możliwość otrzymania w reakcjach Mannicha α,β -diamino- γ -oksoestrów. W tym celu jako donator stosuje się α -azydoketony. W obecności prolina jako katalizatora, uzyskuje się zadowalające wartości dr i ee, zwłaszcza, w przypadku reakcji prowadzonej w DMF lub izopropanolu (IPA) (Tab. 11) [34].

Tabela 11. Zastosowanie azydoketonów w reakcji Mannicha

Table 11. Azido ketones in the Mannich reaction



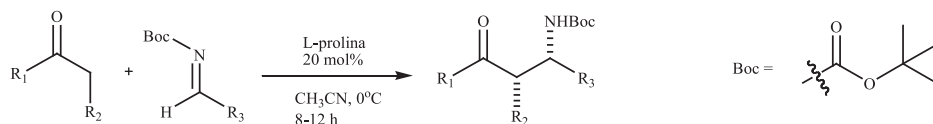
Nr	Rozpuszczalnik	czas (h)	Wydajność (%)	dr (<i>syn/anti</i>)	ee (<i>syn/anti</i>)
1	DMSO	48	84	51/49	92/98
2	DMF, 40°C	187	82	92/8	96/99
3	IPA, 40°C	24	80	89/11	99/99

5. REAKCJE MANNICHA Z ZASTOSOWANIEM N-BOC-IMINY

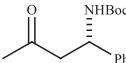
W opisanych dotąd reakcjach, jako składnik aminowy zastosowanie znalazła głównie *p*-anizydyna. Podejmowane były również próby prowadzenia reakcji Mannicha z udziałem innych amin aromatycznych. W celu otrzymania pożądaných produktów reakcji Mannicha istotne jest łatwe i wydajne usunięcie grupy zabezpieczającej, znajdującej się na atomie azotu grupy aminowej. Usunięcie grupy *p*-metoksyfenylowej jest możliwe, wymaga jednak zastosowania dość drastycznych warunków utleniających (Schemat 5), co ogranicza stosowanie tej aminy w przypadku syntezy niektórych związków. Dlatego podjęto próby zastosowania w reakcjach Mannicha amin blokowanych grupą *tert*-butoksykarbonylową (Boc). Tego typu reakcje są reakcjami pośrednimi, tzn., że konieczne jest wcześniejsze

przygotowanie iminy blokowanej za pomocą Boc. Większość reakcji prowadzono, stosując aromatyczne *N*-Boc-iminy oraz alifatyczne aldehydy. Powstałe z nich β -aminoaldehydy są związkami krystalicznymi o wysokiej diastereo- i enancjoselektwności (Tab. 12) [35].

Tabela 12. Asymetryczne reakcje Mannicha z zastosowaniem *N*-Boc-iminy
Table 12. Asymmetric Mannich reaction in the presence of *N*-Boc-imine

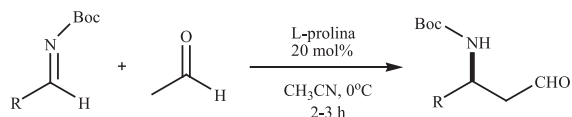


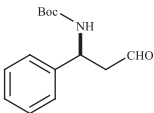
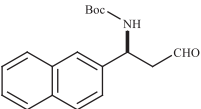
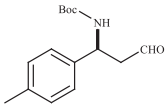
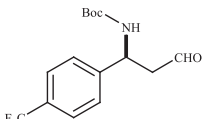
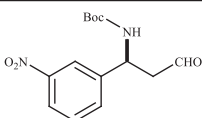
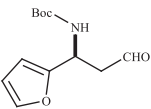
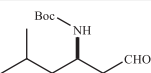
Nr	Produkt	Wydajność (%)	dr	ee (%)
1		84	>99:1	>99
2		91	>99:1	>99
3		88	>99:1	>99
4		80	>99:1	>99
5		59	99:1	98,5
6		82	>99:1	>99
7		74	97:3	99
8		<5	nie określono	nie określono

Nr	Produkt	Wydajność (%)	dr	ee (%)
9		73	-	99

W reakcji acetaldehydu z *N*-Boc-iminami uzyskano niższe, ale zadowalające wydajności. Wysokie wartości ee obserwowano zarówno w przypadku zastosowania imin aromatycznych jak i alifatycznych (Tab. 13) [36].

Tabela 13. Reakcje Mannicha z zastosowaniem *N*-Boc-iminy i acetaldehydu
 Table 13. Mannich reaction in the presence of *N*-Boc-imine and acetaldehyde

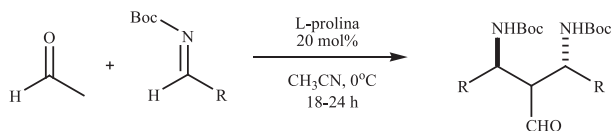


Nr	Produkt	Wydajność (%)	ee (%)
1		54	99
2		40	99
3		58	98
4		42	99
5		42	99
6		30	99
7		55	99

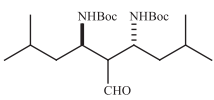
Nr	Produkt	Wydajność (%)	ee (%)
8		23	99

W odpowiednich warunkach (3-krotny nadmiar iminy) reakcja acetaldehydu z *N*-Boc-iminą prowadzi do otrzymania produktów „podwójnej” reakcji Mannicha [37]. Produkty te otrzymuje się z bardzo wysokimi wydajnościami (porównaj Tab. 13) i wartościami ee (Tab. 14) i mogą być one wykorzystywane w dalszych syntezach, w celu uzyskania innych chiralnych cząsteczek, np. β,β' -diaminokwasów.

Tabela 14. Podwójna reakcja Mannicha acetaldehydu z *N*-Boc-iminami
Table 14. Double Mannich reaction of acetaldehyde with *N*-Boc-imines



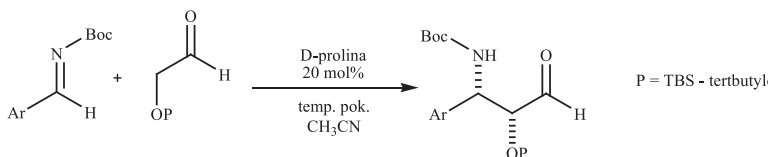
Nr	Produkt	Wydajność (%)	dr	ee (%)
1		99	>99:1	99,98
2		86	>99:1	>99
3		90	>99:1	>99
4		85	>99:1	>99
5		76	>99:1	>99
6		93	>99:1	>99

Nr	Produkt	Wydajność (%)	dr	ee (%)
7		30	>99:1	>99

Reakcje blokowanych α -hydroksyaldehydów z *N*-Boc-iminą prowadzą do otrzymania (po usunięciu grup zabezpieczających) α -hydroksy- β -aminoaldehydów, z których dalej, w wyniku reakcji utleniania otrzymuje się α -hydroksy- β -aminokwasy. Są one składnikami wielu farmaceutycznie czynnych cząsteczek (np. docetaksel – substancja czynna w leku przeciwnowotworowym Taxotere). Najlepsze wyniki uzyskano, prowadząc reakcję w acetonitrylu stosując jako składnik aminowy anilinę. W reakcjach z udziałem *p*-metylo- i *p*-metoksyaniliny uzyskano równie wysokie wartości ee, jednak gorszą diastereoselektywność (Tab. 15) [38].

Tabela 15. Synteza α -hydroksy- β -aminoaldehydów z udziałem *N*-Boc-imini

Table 15. Synthesis of α -hydroxy β -amino aldehydes in the presence of *N*-Boc-imine



Nr	Ar	P	Czas (h)	Wydajność (%)	dr	ee (%)
1	C ₆ H ₅	TBS	40	56	>19:1	99
2	C ₆ H ₅	Bn	5	60	>19:1	99
3	4MeC ₆ H ₄	Bn	16	56	3:1	99
4	4MeOC ₆ H ₄	Bn	16	52	9:1	99

UWAGI KOŃCOWE

Reakcja Mannicha jest skutecznym sposobem syntezy związków biologicznie czynnych, zawierających azot i grupę karbonylową.

Prolina jest jednym z wielu katalizatorów skutecznie stosowanych w enancjoselektywnej reakcji Mannicha, charakteryzującym się zadowalającymi wydajnościami oraz w większości przypadków wysokimi wartościami ee i dr [39].

PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] F.A. Carey, R.J. Sundberg, *Advance Organic Chemistry*, Springer Science, 2007.
- [2] J.J. Li, *Name Reactions*, wydanie IV, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2009.
- [3] E.J. Corey, C.P. Decicco, R.C. Newbod, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **39**, 5287.
- [4] K. Ishihara, M. Miyata, K. Hattori, T. Tada, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 10520.
- [5] H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 7153.
- [6] S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.*, 1999, **99**, 1069.
- [7] K. Juhl, N. Gathergood, K. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, 2995.
- [8] B. Trost, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 12003.
- [9] B. Trost, J. Jaratjaroonthong, V. Reutrakul, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 2778.
- [10] S. Yamasaki, T. Iida, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 307.
- [11] B. List, *Tetrahedron* 2002, **58**, 5573.
- [12] W. Notz, F. Tanaka, C.F. Barbas, *Acc. Chem. Res.*, 2004, **37**, 580.
- [13] B. List, *Acc. Chem. Res.*, 2004, **37**, 548.
- [14] P.I. Dalko red., *Enantioselective Organocatalysis: Reaction and Experimental Procedures*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2007.
- [15] B. List, P. Pojarliev, W.T. Biller, H.J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 827.
- [16] M.J. Ajitha, C.H. Suresh, *J. Comput. Chem.*, 2011, **32**, 1962.
- [17] J.M.M. Verkade, L.J.C. van Hemert, P.J.L.M. Quaedflieg, F.P.J.T. Rutjes, *Chem. Soc. Rev.*, 2008, **37**, 29.
- [18] B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 9336.
- [19] W. Notz, K. Sakthivel, T. Bui, G. Zhong, C.F. Barbas, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 199.
- [20] N.S. Chowdari, D.B. Ramachary, C.F. Barbas, *Synlett.*, 2003, **12**, 1906
- [21] W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 7386.
- [22] M.L. Kantam, Ch.V. Rajasekhar, G. Gopikrishna, K.R. Reddy, B.M. Choudary, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 5965.
- [23] I. Ibrahem, J. Casas, A. Córdova, *Angew. Chem.*, 2004, **116**, 6690.
- [24] I. Ibrahem, W. Zou, J. Casas, H. Sundén, A. Córdova, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 357.
- [25] B. Rodrigues, C. Bolm, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 2888.
- [26] A. Córdova, *Chem. Eur. J.*, 2004, **10**, 1987.
- [27] I. Ibrahem, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 2839.
- [28] D. Enders, C. Grondal, M. Vrettou, G. Raabe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 4079.
- [29] A. Córdova, W. Notz, G. Zhong, J.M. Betancort, C.F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 1842.
- [30] A. Córdova, S. Watanabe, F. Tanaka, W. Notz, C.F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 1866.
- [31] A. Córdova, C.F. Barbas, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 1923.
- [32] W. Notz, F. Tanaka, S. Watanabe, N.S. Chowdari, J.M. Turner, R. Thayumanavan, C.F. Barbas, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 9624.
- [33] N.S. Chowdari, J.T. Suri, C.F. Barbas, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 2507.
- [34] N.S. Chowdari, M. Ahmad, K. Albertshofer, F. Tanaka, C.F. Barbas, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 2839.
- [35] J.W. Yang, M. Stadler, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 609.
- [36] J.W. Yang, C. Chandler, M. Stadler, D. Kampen, B. List, *Nature*, 2008, **452**, 453.
- [37] C. Chandler, P. Galzerano, A. Michrowska, B. List, *Angew. Chem.*, 2009, **121**, 2012.
- [38] P. Dziedzic, J. Vesely, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 6631.
- [39] C. Xiao-Hua, G. Hui, X. Bing, *Eur. J. Chem.*, 2012, **3**, 258.

**PROLINA – POSPOLITY AMINOKWAS WYJĄTKOWY
KATALIZATOR. CZĘŚĆ IV. REAKCJA MICHAELA**

PROLINE AS A COMMON AMINO ACID
AND AN EXCEPTIONAL CATALYST. PART IV.
MICHAEL REACTION

**Aleksandra Karczmarzka-Wódzka*, Renata Studzińska,
Renata Kołodziejka, Marcin Wróblewski,
Marcin Dramiński**

*Katedra i Zakład Chemii Ogólnej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika,
Collegium Medicum w Bydgoszczy
ul. Dębowa 3, 85-626 Bydgoszcz
e-mail: akar@cm.umk.pl*

Abstract

Wprowadzenie

1. Reakcje Michaela katalizowane proliną
2. Enaminowy cykl katalityczny reakcji Michaela
3. Reakcja Michaela katalizowana proliną – mechanizm iminiowy

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane



Dr Aleksandra Karczmarzka-Wódzka, pracownik Katedry i Zakładu Chemii Ogólnej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autorki obejmują badania nad enancjoselektywną redukcją analogów nukleozydowych.



Dr Renata Kołodziejska, pracownik Katedry i Zakładu Chemii Ogólnej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autorki związane są z badaniami nad regio- i stereoselektywnymi właściwościami biokatalizatorów oraz modyfikacją analogów nukleozydów pirymidynowych.



Dr Renata Studzińska, pracownik Katedry i Zakładu Chemii Ogólnej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autorki związane są z badaniami nad syntezą zmodyfikowanych analogów nukleozydów pirymidynowych.



Dr Marcin Wróblewski, pracownik Katedry i Zakładu Chemii Ogólnej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autora obejmują syntezę organiczną z wykorzystaniem enzymów jak również syntezę modyfikowanych nukleozydów pirymidynowych.



Prof. dr hab. Marcin Dramiński, kieruje pracą w Zakładzie Chemii Ogólnej Collegium Medicum. Interesuje się chemia i stereochemią syntez związanych z analogami nukleozydów pirymidynowych i dydaktyką przedkliniczną dla studentów medycyny i kierunków pokrewnych.

ABSTRACT

In recent years there has been a dynamic development of asymmetric synthesis. Groups of researchers, particularly the one led by Benjamin List and Carlos Barbas, carried out a number of reactions and showed the effectiveness of the use of small organic molecules such as proline as catalysts. Michael addition catalyzed with proline is a particularly interesting reaction because it can be carried out in two aminocatalytic pathways. The analysis of Michael reaction reveals potential for both forms of aminocatalysis: enamine and iminium catalysis (Scheme 1) [1–14]. Presumably Michael reaction proceeds mainly according to enamine mechanism. The use of proline in Michael reaction with imine activated acceptor is slightly effective. So far the researches have shown that the modification of proline molecule or addition of other catalyst is necessary for condensation to appear. Enamine catalysis concerns the activation of carbonyl compound *in situ* being a donor. There is no need for enolase anion to be created earlier [2, 15–17]. When, as a result of the reaction of α,β -unsaturated carbonyl compound with proline, Michael acceptor activation appears it means that it is enamine mechanism reaction (Scheme 1) [2, 24]. One of the first examples of direct Michael reaction proceeding through enamine transition state is the reaction of cyclopentanone with nitrostyrene (Scheme 6) [20–23]. Other examples of Michael addition of ketone with nitro olefin catalysed by proline are shown in table 2 and 3 [10, 23, 30]. Nitroketones obtained in that way are useful as precursors for different organic compounds [33], also pyrrolidines [34]. Pyrrolidines are pharmacologically active and they selectively block presynaptic dopamine receptors [34] (Scheme 7).

Except for Michael intermolecular reaction, intramolecular condensation adducts were also obtained. Michael intramolecular proline-catalyzed condensation in which inactive ketones transform into α,β -unsaturated carbonyl compounds was described (Scheme 9) [35, 36]. These reactions require a stoichiometric amount of a catalyst and a long time of reaction and they give as a result a little enantiomeric excess [11, 24, 35].

In 1991, Yamaguchi and co-workers carried out malonates Michael addition to α,β -unsaturated aldehydes catalyzed by L-proline [24, 39]. The reaction proceeded according to enamine mechanism, for example dimethyl malonate was reacted with hex-2-enal in the presence of proline to give Michael adduct in 44% yield. To improve the yield an attempt of a slight modification of a proline molecule was made transforming it into proper salt. Proline lithium salt enabled to obtain the condensation product in 93% yield (Tab. 4). Regardless of a used catalyst the products in the form of racemates were obtained.

In order to improve enantioselective properties of a catalyst, Michael addition of diisopropyl malonate to cycloheptenone was carried out in chloroform in the presence of different proline salts. Optimal enantioselectivity and yield was obtained by using rubidium salt (Tab. 5–7) [40, 41].

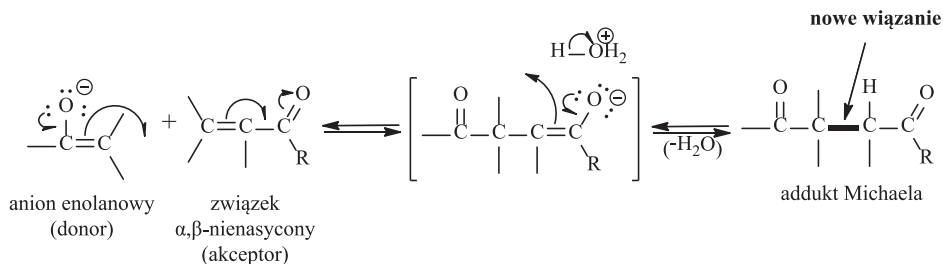
Rubidium prolinolate-catalyzed Michael additions are used in industry e.g. for enantioselective synthesis of the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) (–)-paroxetine (antidepressant) (Scheme 12) [24].

Keywords: proline, Michael reaction, asymmetric synthesis

Słowa kluczowe: prolina, reakcja Michaela, synteza asymetryczna

WPROWADZENIE

Reakcja Michaela jest to sprzężona kondensacja nukleofilowa, w której następuje addycja anionów enolanowych do związków α,β -nienasyconych (akceptory), gdzie jako donory wykorzystuje się związki z „czynną” grupą metylenową ($pK_a = 9-13$). Reakcja Michaela prowadzi do utworzenia nowego wiązania węgiel-węgiel (Schemat 1).



Schemat 1. Mechanizm reakcji Michaela

Scheme 1. The mechanism of the Michael addition

W reakcji Michaela najczęściej stosuje się donory i akceptory zestawione w Tabeli 1.

Tabela 1. Donory i akceptory w reakcji Michaela

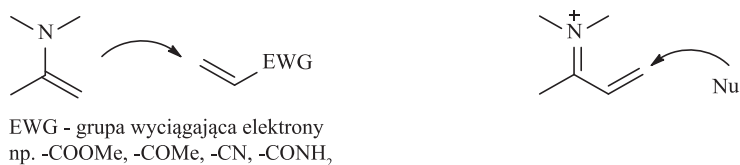
Table 1. Donors and acceptors in the Michael reaction

DONORY			AKCEPTORY	
Wzór	Nazwa	pK_a	Wzór	Nazwa
	1,3-diketony	9		akroleina
	nitrozwiazki	10		estry kwasu akrylowego
	ester malonowy	13,3		estry kwasu metakrylowego
	ester cyjanooctowy	12		akrylonitryl
	ester acetylooctowy	10,7		keton metyloowo-winylowy

1. REAKCJE MICHAELA KATALIZOWANE PROLINĄ

Reakcje Michaela przebiegają przez addycję nukleofilowego donora – jonu enolanowego do atomu węgla β -akceptora, jakim jest alken [1].

Addycja Michaela, katalizowana proliną, jest szczególnie interesującą reakcją, gdyż może odbywać się dwiema ścieżkami katalitycznymi. Zachodzi ona, bowiem przez stan enaminowy jak i przez stan iminiowy (Schemat 2) [2–14].



Schemat 2. Enaminowy i iminiowy stan katalityczny reakcji Michaela

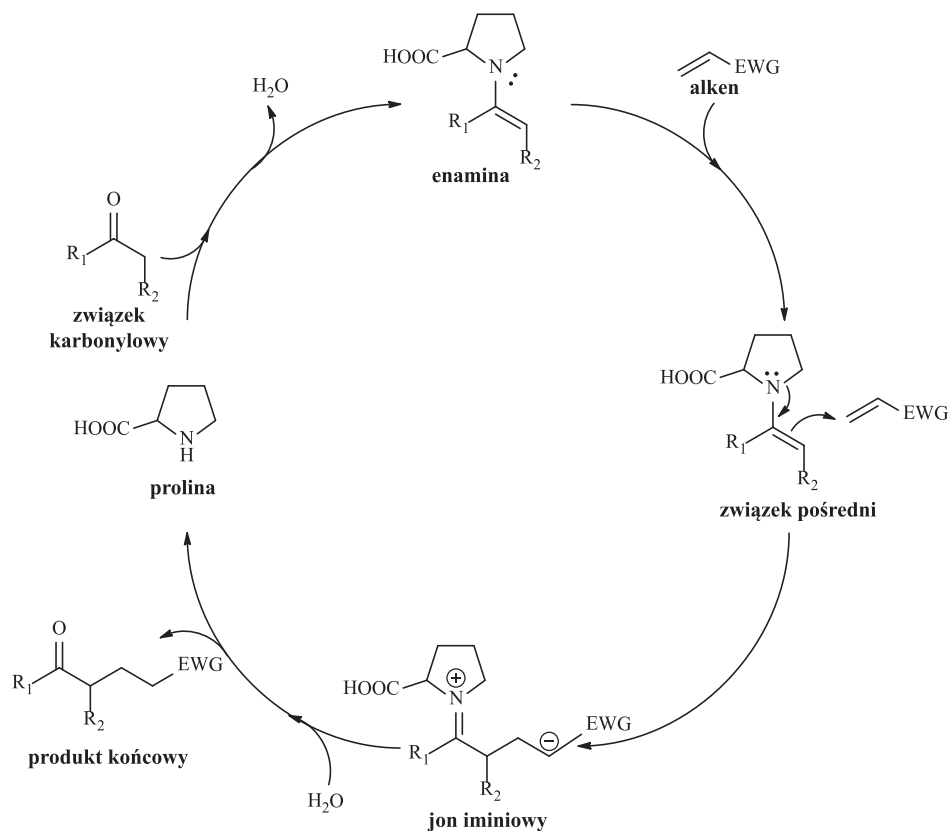
Scheme 2. Enamine and iminium catalysis of the Michael reaction

Prawdopodobnie reakcja Michaela przebiega głównie według mechanizmu enaminowego. Zastosowanie cząsteczki prolina jako katalizatora w procesie iminiowego aktywowania akceptora jest mało skuteczne. Aby nastąpiła kondensacja Michaela według mechanizmu iminiowego konieczna jest modyfikacja cząsteczki prolina lub dodatek innego katalizatora.

2. ENAMINOWY CYKL KATALITYCZNY REAKCJI MICHAELA

Cykl katalityczny enaminowy (Schemat 3) polega na aktywacji wyjściowego związku karbonylowego *in situ* pełniącego rolę donora, z pominięciem tworzenia się anionu enolanowego [2, 15–17].

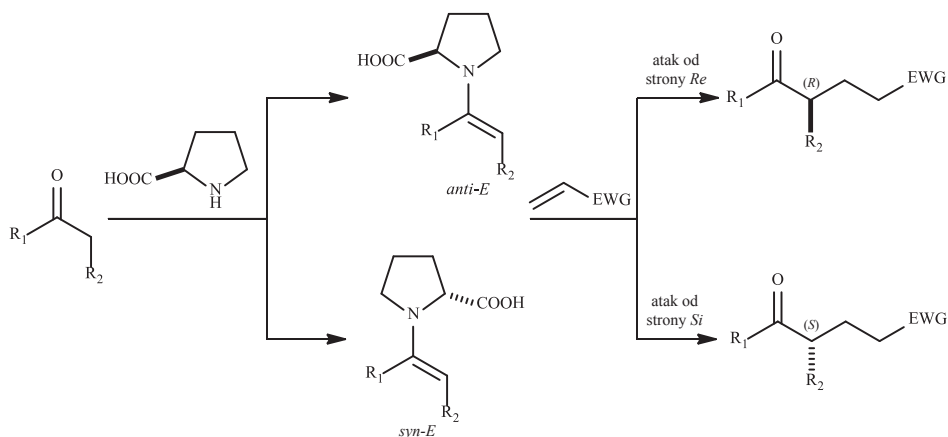
W pierwszym, odwracalnym etapie reakcji prolina ze związkiem karbonylowym tworzy się enamina. Następny etap sprzężonej addycji 1,4 do akceptora Michaela prowadzi do otrzymania jonu iminiowego. W wyniku hydrolizy otrzymuje się enancjomerycznie wzbogacony produkt końcowy i zregenerowaną cząsteczkę katalizatora.



Schemat 3. Kataliza enaminowa w reakcji Michaela

Scheme 3. Enamine catalysis of the Michael reaction

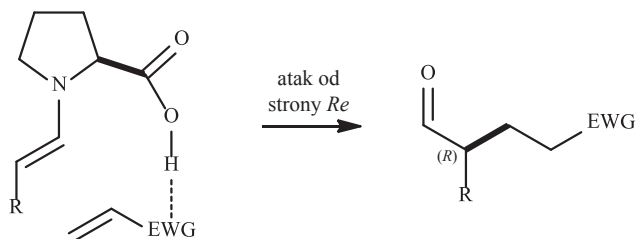
Stan enaminowy może występować w postaci dwóch diastereoizomerów *Z* i *E*, z czego trwalsza termodynamicznie jest postać o konfiguracji *E*. W zależności od strony ataku akceptora na lico *Si* lub *Re* uzyskuje się w przewadze jeden z izomerów (Schemat 4) [2].



Schemat 4. Konfiguracja w stanie enaminowym

Scheme 4. Configuration in the enamine state

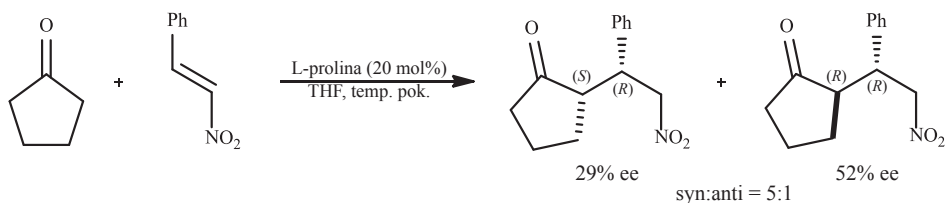
Istotne w kontroli stereochemicznej jest utworzenie wiązania wodorowego pomiędzy grupą karboksylową prolina i grupą wyciągającą elektrony akceptora, w wyniku czego atak akceptora Michaela na cząsteczkę enaminy będzie następował od strony *Re*, czyli od strony grupy karboksylowej cząsteczki prolina, dając tym samym produkt o konfiguracji *(R)* (Schemat 5) [18, 19].



Schemat 5. Utworzenie wiązania wodorowego pomiędzy prolina i akceptorem

Scheme 5. The creation of a hydrogen bond between proline and acceptor

Jednym z przykładów bezpośredniej reakcji Michaela przebiegającej poprzez enaminowy stan przejściowy jest reakcja cyklopentanonu z nitrostyrenem. W reakcji uzyskuje się w przewodzie izomer *syn* z umiarkowaną czystością optyczną (Schemat 6) [20–23].



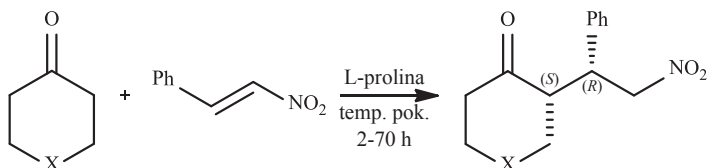
Schemat 6. Przykład enaminy aktywującej donor w reakcji Michaela

Scheme 6. Example of enamine activated donor in Michael reaction

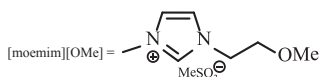
Inne przykłady addycji Michaela ketonów z nitroolefinami katalizowanych prolina zostały zestawione w tabeli 2 i 3. Reakcja cyklicznych ketonów z nitrostyrenem umożliwia syntezę γ -nitroketonów z dobrymi nadmiarami diastereomerycznymi, umiarkowanymi nadmiarami enancjomerycznymi oraz doskonałą wydajnością (Tab. 2).

Tabela 2. Addycja Michaela cyklicznych ketonów z nitrostyrenem katalizowana prolina

Table 2. Proline-catalyzed Michael addition of cyclic ketones to nitrostyrene



Rozpuszczalnik	Prolina (mol %)	X	Wydajność (%)	dr (%)	ee (%)	Lit.
DMSO	15	C	94	>20:1	23	[24]
DMSO	15	S	92	>20:1	10	[25, 26]
DMSO	40	C	65	12:1	20	[11, 27–29]
MeOH	15	C	79	>20:1	57	[24, 30]
MeOH	40	C	85	19:1	50	[17, 27–29]
EtOH/IPA (1:1)	15	C	52	>19:1	51	[17]
[moemim][OMs]	40	C	75	19:1	75	[17, 27–29]



Na selektywność reakcji addycji Michaela ma wpływ zastosowany rozpuszczalnik. Poprawa selektywności procesu następuje, gdy jako medium reakcji zamiast DMSO użyje się metanol. Optymalne wyniki dla reakcji cykloheksanonu z nitrostyrenem uzyskano prowadząc ją w cieczy jonowej (75%, 75% ee).

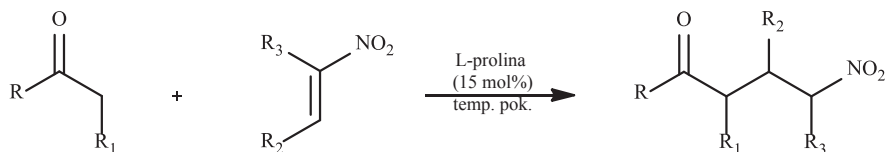
W Tabeli 3 zestawiono przykłady adduktów otrzymanych w wyniku reakcji nitroolefin z acyklicznymi ketonami. Reakcje prowadzono w temperaturze pokojo-

wej z 15% molowym nadmiarem L-proliny. Dla większości związków enancjoselektywność jest niska i uzależniona od użytych reagentów [10, 23, 30].

Najlepszy nadmiar enancjomeryczny uzyskano dla związku Lp. 7 (76% ee).

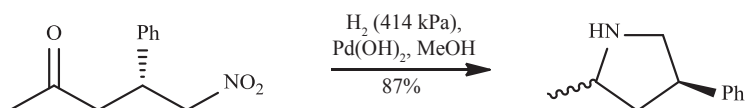
Tabela 3. Reakcja Michaela ketonów do nitroolefin katalizowana prolina

Table 3. Proline-catalyzed Michael reaction of ketones to nitro olefins



Lp.	Rozpuszczalnik	Produkt	Wydajność (%)	dr (%)	ee (%)	Lit.
1	DMSO		97	–	7	[24, 10]
2	MeOH		93	–	12	[30]
3	DMSO		85	3:1	10	[10]
4	DMSO		95	10:1	19	[10]
5	DMSO		87	–	–	[10]
6	DMSO		85	–	–	[10]
7	MeOH		30	–	42	[30]
8	MeOH		74	16:1	76	[30]
9	MeOH		–	–	20	[31, 32]
10	THF		–	–	25	[31, 22]

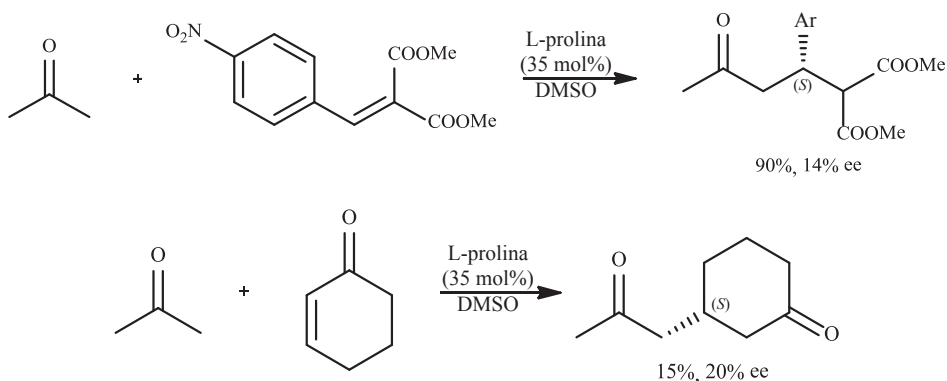
Podobnie jak w poprzednim przykładzie, na enancjoselektywność ma wpływ rozpuszczalnik. Zastosowanie metanolu umożliwia poprawę selektywności reakcji. Uzyskane tą metodą nitroketony służą jako przydatne prekursorzy dla różnych związków organicznych [33], w tym pirolidyn [34]. Pirolidyny są farmakologicznie aktywne i selektywnie blokują presynaptyczne receptory dopaminy [34]. Schemat 7 przedstawia uwodornienie nitroketonu w wyniku czego otrzymano pirolidynę z 87% wydajnością w postaci mieszaniny diastereoizomerów.



Schemat 7. Cyklizacja nitroketonu do pirolidyny

Scheme 7. Cyclization of nitroketone to pyrrolidine

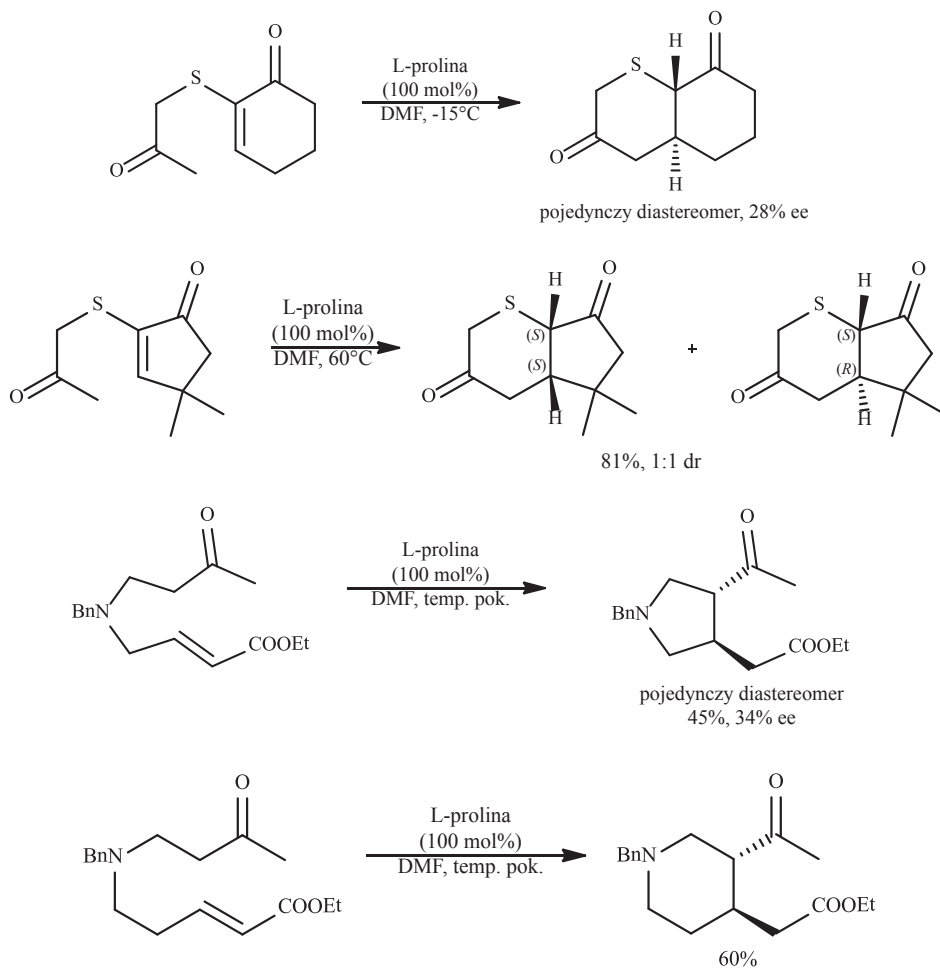
W reakcji Michaela, obok nitroolefin pełniących funkcję akceptora, stosowano również nienasycone estry lub związki karbonylowe. List i in., na przykład, prowadzili reakcję acetonu w obecności prolina w DMSO z malonianami czy cykloheksenem. Otrzymano odpowiednie addukty Michaela, jednak w tym przypadku enancjoselektywność była niezadowalająca (14 i 20% ee) (Schemat 8) [3].



Schemat 8. Prolina katalizująca reakcję addycji Michaela acetonu

Scheme 8. Proline-catalyzed Michael additions of acetone

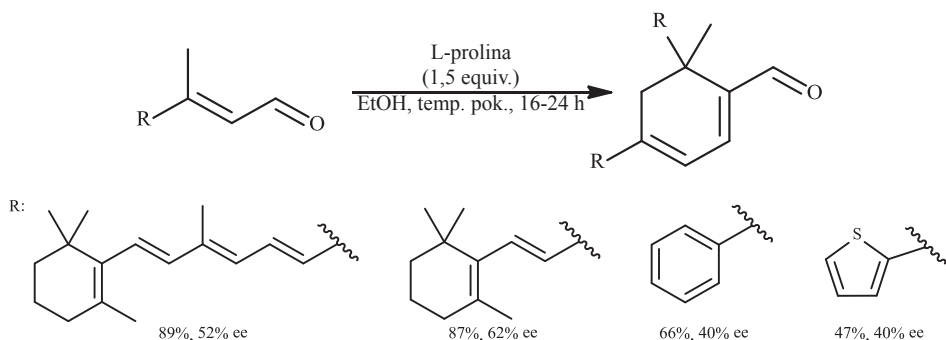
Obok międzycząsteczkowej reakcji Michaela otrzymano również addukty kondensacji wewnątrzcząsteczkowej. Kozikowski [35] i Momose [36] opisali wewnątrzcząsteczkową reakcję Michaela katalizowaną przez prolinę, w której nieaktywne ketony przechodzą w α,β -nienasycone związki karbonylowe (Schemat 9). Reakcje te wymagają stechiometrycznej ilości katalizatora i długiego czasu reakcji, dając w efekcie niewielkie nadmiary enancjomeryczne [11, 24, 35].



Schemat 9. Asymetryczna wewnątrzcząsteczkowa reakcja Michaela z użyciem stechiometrycznych ilości proliny

Scheme 9. Asymmetric intramolecular Michael reaction using stoichiometric amounts of proline

Watanabe i in. [37] zastosowali L-prolinę w reakcji syntezy innych wewnątrzcząsteczkowych produktów addycji Michaela. Uzyskano tripodstawione cykloheksadieny z dobrą wydajnością i umiarkowaną enancjoselektywnością (do 62% ee) (Schemat 10) [38].



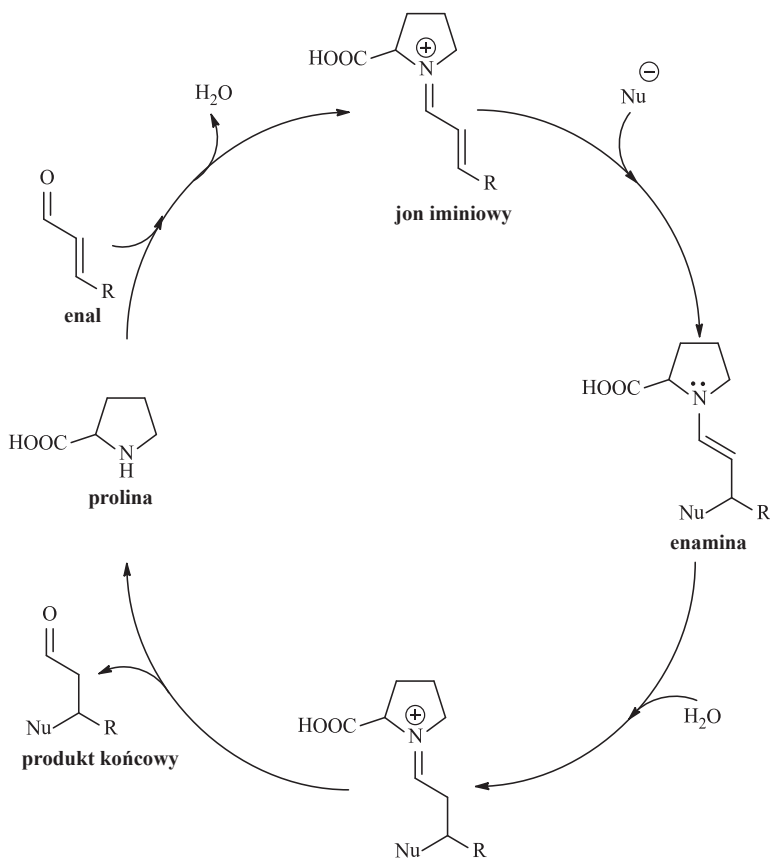
Schemat 10. Reakcja kondensacji α,β -nienasyconych aldehydów katalizowana proliną
 Scheme 10. Proline – catalyzed condensation reaction of α,β -unsaturated aldehydes

3. REAKCJA MICHAELA KATALIZOWANA PROLINĄ – MECHANIZM IMINIOWY

W wyniku reakcji α,β -nienasyconego związku karbonylowego z proliną następuje aktywacja akceptora Michaela (Schemat 11) [2, 24].

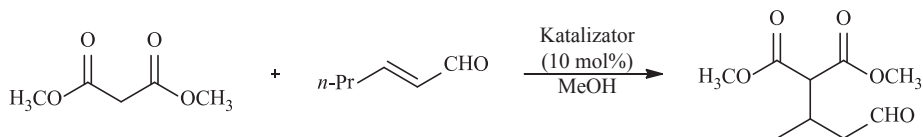
W pierwszym etapie podczas odwracalnej reakcji, cząsteczka proliny z enalem (na schemacie cząsteczka α,β -nienasyconego aldehydu), tworzy jon iminiowy. W wyniku addycji 1,4 odczynnika nukleofilowego powstaje odpowiednia enamina. Następnie protonowanie i hydroliza prowadzi do otrzymania produktu końcowego i odtworzenia cząsteczki katalizatora - proliny. W wielu przypadkach, w celu uzyskania lepszych wydajności i nadmiarów enancjomerycznych, do chiralnej cząsteczki katalizatora dodaje się achiralny katalizator typu kwasu Brønsteda. Ułatwia to tworzenie odpowiedniego jonu iminiowego [2].

Yamaguchi i in. [24, 39] w 1991 roku przeprowadzili reakcję addycji Michaela malonianów do α,β -nienasyconych aldehydów katalizowaną L-proliną. Na przykład malonian dimetylu reaguje z heks-2-enalem w obecności proliny dając addukt Michaela z wydajnością 44%. Reakcje Michaela zachodzące według mechanizmu iminowego katalizowane samą proliną są mało skuteczne. Konieczna okazała się delikatna modyfikacja cząsteczki proliny. Przeprowadzając ją w sól uzyskano znacznie wyższe wydajności. Zastosowana sól litowa proliny, umożliwia uzyskanie produktu kondensacji z 93% wydajnością (Tab. 4). Niezależnie jednak od zastosowanego katalizatora otrzymano produkty w postaci racematów.



Schemat 11. Kataliza iminiowa w reakcji Michaela
 Scheme 11. Iminium catalysis of the Michael reaction

Tabela 4. Kataliza iminiowa reakcji Michaela
 Table 4. Imminium catalysis of the Michael reactions

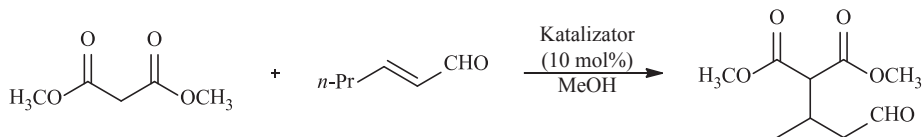


Katalizator	Wydajność (%)
L-prolina	44
Sól litowa L-proliny	93

W celu poprawy enancjoselektywnych właściwości katalizatora reakcję addycji Michaela malonianu diizopropylu do cykloheptenonu przeprowadzono

w chloroformie i w obecności różnych soli proliny. Optymalną enancjoselektywność i wydajność uzyskano stosując sole rubidu (Tab. 5) [40].

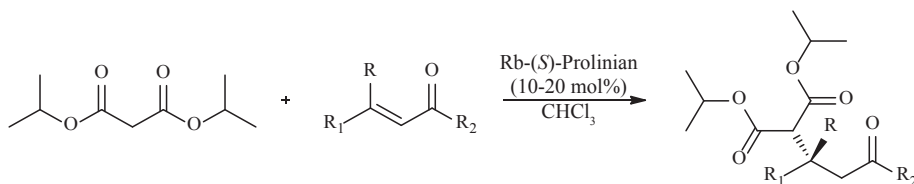
Tabela 5. Proliniany metali
Table 5. Metal prolinates



Metal	Katalizator (mol %)	Wydajność (%)	ee (%)	C*
Li	100	23	28	S
Na	5	72	29	R
K	5	72	51	R
Rb	5	91	59	R
Cs	5	73	56	R
Mg1/2	200	8	31	S
Ca1/2	20	41	22	S
Sr1/2	20	39	12	S
Ba1/2	20	48	1	S
Nme4	10	33	41	R

Prolinian rubidu wykorzystano również jako katalizator w addycji Michaela malonianu diizopropylu lub nitroalkanów do nienasyconych związków karbonylowych (Tab. 6 i 7). Uzyskane produkty charakteryzowały się wysoką wydajnością i enancjoselektywnością [41].

Tabela 6. Prolinian rubidu jako katalizator addycji Michaela malonianu diizopropylu
Table 6. Rubidium proline -catalyzed Michael additions of diisopropyl malonate



Produkt	Wydajność (%)	ee (%)
	71	76

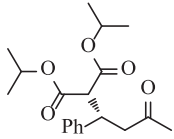
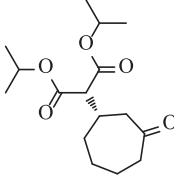
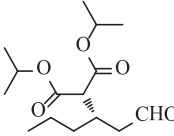
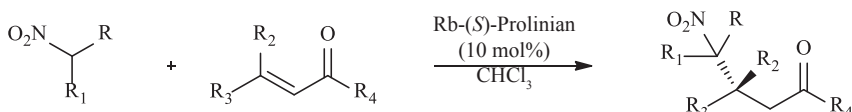
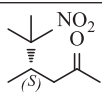
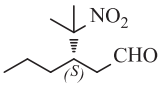
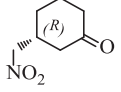
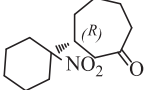
Produkt	Wydajność (%)	ee (%)
	79	53
	91	59
	58	41

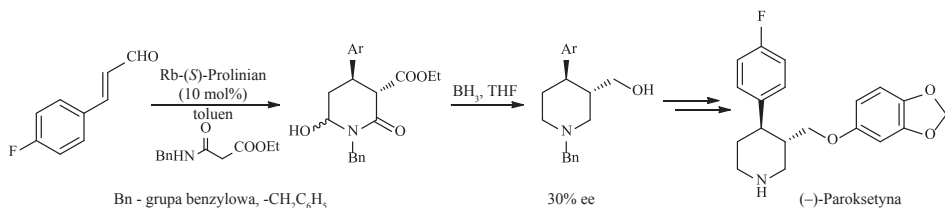
Tabela 7. Prolinian rubidu jako katalizator addycji Michaela nitroalkanów [41]

Table 7. Rubidium proliniate – catalyzed Michael additions of nitroalkanes



Produkt	Wydajność (%)	ee (%)
	74	68
	61	29
	55	45
	84	84

Addycje Michaela katalizowane prolinianem rubidu są wykorzystywane na skalę przemysłową np. do enancjoselektywnej syntezy silnie wybiórczego inhibitora zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI) (-)-paroksetyny (lek przeciwdepresyjny) (Schemat 12) [24].



Schemat 12. Asymetryczna synteza paroksetyny

Scheme 12. Asymmetric synthesis of paroxetine

Substratami w reakcji addycji Michaela był amid kwasu malonowego i aldehyd cynamonowy. Prolinian rubidu umożliwia otrzymanie *trans*-piperydyny, którą w następnym etapie redukuje się do piperydyny z 30% nadmiarem enancjomerycznym. (-)-Paroksetynę uzyskano bezpośrednio z piperydyny.

UWAGI KOŃCOWE

W wielu przeprowadzonych syntezach oraz badaniach nad określeniem mechanizmu wciąż otwartym pozostaje pytanie, dlaczego reakcje Michaela katalizowane prolina wykazują mniejszą enancjoselektywność niż odpowiednie procesy Mannicha czy aldolowe.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] S.K. Panday, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2011, **22**, 1817.
- [2] L. Albrecht, H. Krawczyk, *Wiad. Chem.*, 2009, **63**, 5.
- [3] B. List, *Synlett*, 2001, **11**, 1675.
- [4] Y.N. Belokon, K.A. Kochetkov, T.D. Churkina, N.S. Ikonnikov, S.A. Orlova, N.A. Kuźmina, D.E. Bodrov, *Russ. Chem. Bull.*, 1993, **42**, 1525.
- [5] M. Yamaguchi, T. Shiraishi, M. Hiram, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1993, **32**, 1176.
- [6] M. Yamaguchi, T. Shiraishi, M. Hiram, *J. Org. Chem.* 1996, **61**, 3520.
- [7] A. Kawara, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **47**, 8805.
- [8] S. Hanessian, V. Pham, *Org. Lett.*, 2000, **2**, 2975.
- [9] N.A. Paras, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 4370.
- [10] B. List, P. Pojarliev, H.J. Martin, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 2423.
- [11] S. Mukherjee, J.W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 5471.
- [12] H. Wynberg, R. Helder, *Tetrahedron Lett.*, 1975, **46**, 4057.
- [13] K. Herrman, H. Wynberg, *J. Org. Chem.*, 1979, **44**, 2238.
- [14] A. Latvala, S. Stanchev, A. Linden, M. Hesse, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1993, **4**, 173.
- [15] M. Marigo, K.A. Jørgensen, *Chem. Commun.*, 2006, 2001.
- [16] G. Guillena, D.J. Ramón, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, **17**, 1465.
- [17] S. Mukherjee, J.W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 5471.
- [18] M. Marigo, K.A. Jørgensen, *Chem. Commun.*, 2006, 2001.
- [19] G. Guillena, D.J. Ramón, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, **17**, 1465.

- [20] W. Notz, F. Tanaka, C.F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.*, 2004, **37**, 580.
- [21] J.M. Betancort, K. Sakthivel, R. Thayumanavan, C.F. Barbas, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 4441.
- [22] J.M. Betancort, C.F. Barbas III, *Org. Lett.* 2001, **3**, 3737.
- [23] J.M. Betancort, K. Sakthivel, R. Thayumanavan, F. Tanaka, C.F. Barbas III, *Synthesis*, 2004, 1509.
- [24] B. List, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 5573.
- [25] B. List, P. Pojarliev, H.J. Martin, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 2423.
- [26] J. Betancort, K. Sakthivel, R. Thayumanavan, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **3**, 4441.
- [27] Rasalkar, M.S.; Potdar, M.K.; Mohile, S.S.; Salunkhe, M.M.J. *Mol. Catal. A*, 2005, **235**, 267.
- [28] List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H.J. *Org. Lett.*, 2001, **3**, 2423.
- [29] Enders, D.; Seki, A. *Synlett*, 2002, 26.
- [30] D. Enders, A. Seki, *Synlett*, 2002, 26.
- [31] H. Yang, M.W. Wong, *Org. Biomol. Chem.*, 2012, **10**, 3229.
- [32] J. Xiao, F.-X. Xu, Y.-P. Lu, T.-P. Loh, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 1220.
- [33] D. Seebach, E.W. Colvin, F. Lehr, T. Weller, *Chimia*, 1979, **33**, 1.
- [34] K.A.I. Svensson, *PCT Int. Appl. WO 9218475*, 1992.
- [35] A.P. Kozikowski, B.B. Mugrage, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 2275.
- [36] Y. Hirai, T. Takashi, T. Yamazaki, T. Momose, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.*, 1992, **1**, 509.
- [37] J. Bench, C. Liu, C.R. Evett, C.M.H. Watanabe, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 9458.
- [38] A.E. Asato, C. Watanabe, X.Y. Li, R.S.H. Liu, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 3105.
- [39] M. Yamaguchi, N. Yokota, T. Minami, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1991, 1088.
- [40] M. Yamaguchi, T. Shirashi, M. Hirama, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1993, **32**, 1176.
- [41] M. Yamaguchi, T. Shirashi, Y. Igarashi, M. Hirama, *Tetrahedron. Lett.*, 1994, **35**, 8233.

Praca wpłynęła do Redakcji 24 kwietnia 2013

SYNTEZY I AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA POCHODNYCH PIRYDOPIRYDAZYN

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF PYRIDOPYRIDAZINE DERIVATIVES

Wanda Paulina Nawrocka, Anna Nowicka

*Katedra i Zakład Technologii Leków
Uniwersytet Medyczny im Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. Borowska 211a, 50-556 Wrocław
e-mail: anna.nowicka@umed.wroc.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Endralazyna – lek zawierający w swojej strukturze układ pirydo[4,3-*c*]-pirydazyny
2. Pochodne o aktywności przeciwnowotworowej *in vitro*
3. Pochodne o aktywności przeciwwirusowej i przeciwbakteryjnej
4. Pochodne o aktywności analgetycznej
5. Nowe ligandy dla receptora GABA-A
6. Pochodne o aktywności moczopędnej
7. Pochodne – inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5)
8. Pochodne – inhibitory fosfodiesterazy typu 4 (PDE-4)
9. Znaczniki chemiluminescencyjne w testach immunochemicznych
10. Pochodne o zastosowaniu pozamedycznym

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

Prof. dr hab. Wanda Paulina Nawrocka jest absolwentką Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej i pracuje na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Stopienie naukowe doktora nauk farmaceutycznych i doktora habilitowanego w zakresie chemii i technologii środków leczniczych uzyskała na tutejszym Wydziale. W 2009 roku Prezydent RP Lech Kaczyński nadał jej tytuł naukowy profesora dr hab. w zakresie chemii i technologii środków leczniczych. Od 2009 jest kierownikiem Katedry i Zakładu Technologii Leków. Kierunki badań naukowych: synteza i struktura związków heterocyklicznych w tym 1,5-benzo- i 1,5-pirydodiazepin, chinazolinonu-4, 2-aminobenzimidazolu, o potencjalnej aktywności biologicznej: psychotropowej, immunotropowej i przeciwnowotworowej.

Mgr inż. Anna Nowicka ukończyła Inżynierię Materiałową na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej. Jest również absolwentką Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej we Wrocławiu. Od 2010 roku jest asystentem w Katedrze i Zakładzie Technologii Leków Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Zajmuje się syntezą nowych pochodnych 2-aminobenzimidazolu o potencjalnej aktywności biologicznej.

ABSTRACT

For many years all six isomers of pyridopyridazines have been an interesting class of heterocyclic compounds because of their biological and chemical properties. Endralazine is a hypotensive drug, which contain pyrido[4,3-*c*]pyridazine structure.

Presented in this paper selected compounds exhibit antiviral [20] and antibacterial [21, 22] activity. Based on review of the chemical literature, derivatives of pyridopyridazine showed a multipharmacological effects such as analgesic [23–29] and diuretic [33–38] activity.

Some chemical compounds, containing pyridopyridazine moiety showed anticancer activity *in vitro* with different mechanism of action [12, 15, 18, 19]. Novel pyrazolopyridopyridazine derivatives have been identified as more potent and selective phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibitors than sildenafil [41]. Pyrido[2,3-*d*]pyridazine derivatives were synthesized as selective PDE4 inhibitors [44–46], with good selectivity profile and less undesirable side effects. 2,3,8-Trisubstituted pyrido[2,3-*d*]pyridazines were novel classes of GABA-A receptor benzodiazepine binding site ligands [30, 31]. While pyrido[2,3-*c*]pyridazine derivatives were selective agonists for the benzodiazepine site of GABA-A receptor [32].

Some of new substituted pyrido[3,2-*c*]pyridazine derivatives possess molluscicidal activity [54] and can be used as biodegradable agrochemicals.

Keywords: pyridopyridazine derivatives, structures, syntheses, biological activity

Słowa kluczowe: pochodne pirydopirydazyn, struktury, syntezy, aktywność biologiczna

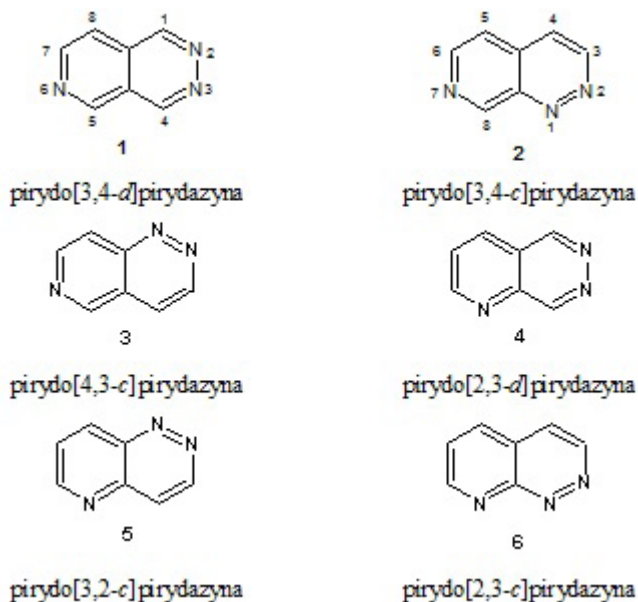
WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

GABA	- kwas γ -aminomasłowy (ang. <i>γ-aminobutyric acid</i>)
PDE	- fosfodiesteraza (ang. <i>phosphodiesterase</i>)
CNS	- centralny układ nerwowy (ang. <i>central nervous system</i>) w języku polskim stosuje się OUN – ośrodkowy układ nerwowy
DNA	- kwas deoksyrybonukleinowy (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
VEGF	- czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
HIV	- ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HCMV	- wirus cytomegalii (łac. <i>cytomegalovirus</i>)
cGMP	- 3',5'-cykliczny guanozynomonofosforan (ang. <i>cyclic guanosine monophosphate</i>)
cAMP	- 3',5'-cykliczny adenozybonomonofosforan (ang. <i>cyclic adenosine monophosphate</i>)
TNF	- czynnik martwicy guza (ang. <i>tumor necrosis factor</i>)
NMP	- N-metylo-2-pirolidon (ang. <i>N-Methyl-2-pyrrolidone</i>)
DMF	- dimetyloformamid (ang. <i>dimethylformamide</i>)
TEA	- trietyloamina (ang. <i>triethylamine</i>)
MCPBA	- kwas <i>m</i> -chloroperoksybenzoesowy (ang. <i>meta-chloroperoxybenzoic acid</i>)

WPROWADZENIE

Pochodne pirydopyridazyny są aktywne farmakologicznie, biologicznie i znalazły zastosowanie w diagnostyce medycznej. Hamują wzrost komórek nowotworowych *in vitro* [12, 15, 18, 19], wpływają na układ krążenia, wykazują m.in. powinowactwo do receptora GABA-A [30–32], aktywność antynocyceptywną [23–29], mają właściwości diuretyczne [33–38], są inhibitorami fosfodiesteraz: PDE4 [44–46] i PDE5 [41]. Zdolność m.in. do chemiluminescencji [47–53] predestynuje je do zastosowań w diagnostyce medycznej. Mają również zastosowanie w technice i rolnictwie [54].

Pirydopyridazyny mogą występować w sześciu, przedstawionych poniżej, formach izomerycznych [1]:

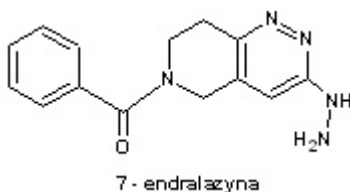


Rysunek 1
Figure 1

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że pochodne wszystkich sześciu izomerów pirydopyridazyn są aktywne biologicznie, a największym zainteresowaniem cieszą się pochodne pirydo[3,4-*d*]pirydazyny. W tej pracy zostaną zaprezentowane wybrane struktury oraz syntezy pochodnych pirydopyridazyn aktywnych biologicznie.

1. ENDRALAZYNA – LEK ZAWIERAJĄCY W SWOJEJ STRUKTURZE UKŁAD PIRYDO[4,3-C]PIRYDAZYNY

Lekiem – przedstawicielem pochodnych pirydo[4,3-c]pirydazyiny o działaniu hipotensyjnym jest Endralazyina – 6-benzoilo-3-hydrazyno-5,6,7,8-tetrahydropirydo[4,3-c]pirydazyina (7). Powoduje ona rozszerzenie światła naczyń poprzez atonię mięśniówki oraz w niewielkim stopniu poprzez hamowanie czynności ośrodka naczyniowego w CNS [2–10]. Stosuje się ją w samoistnym nadciśnieniu tętniczym oraz pochodzenia nerkowego, najczęściej w skojarzeniu z innymi lekami hipotensyjnymi: β -blokerami lub diuretykami.



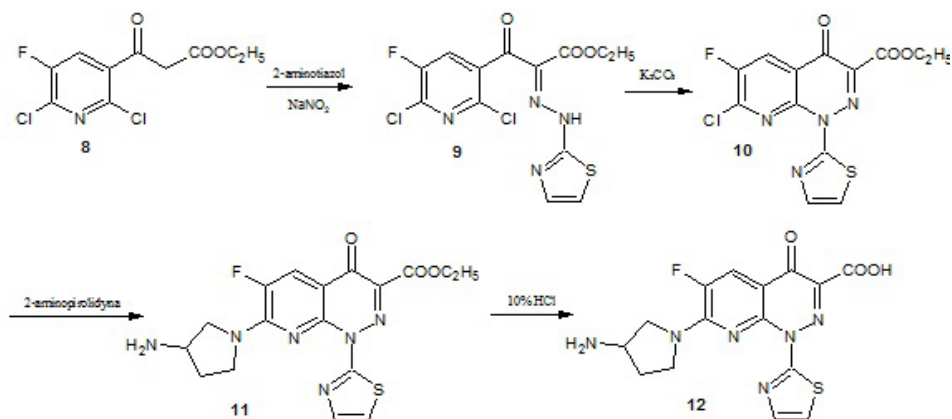
Rysunek 2
Figure 2

2. POCHODNE O AKTYWNOŚCI PRZECIWNOWOTWOROWEJ *IN VITRO*

Topoizomerazy są to enzymy odpowiedzialne za katalizowanie reakcji przecinania i łączenia łańcuchów DNA [11]. Umożliwiają one jego replikację i translację, warunkując tym samym odpowiednią strukturę DNA. Typ II wspomnianego enzymu przecina jednocześnie oba łańcuchy polinukleotydowe i jest odpowiedzialny za dodawanie superskrętów do cząsteczki DNA.

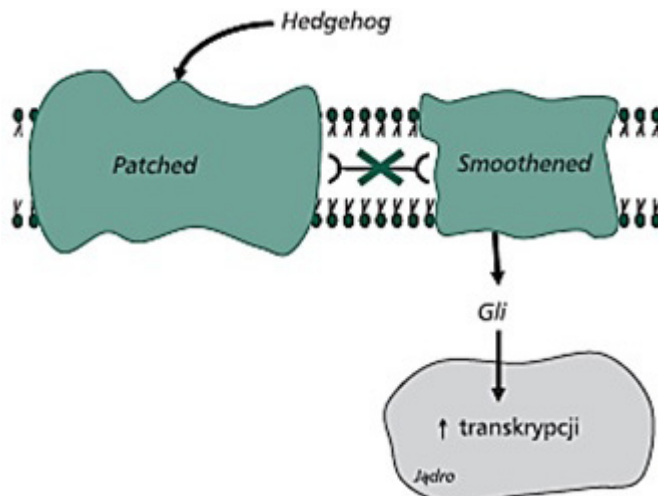
W normalnych warunkach nacięcia utworzone przez ten enzym są bardzo szybko usuwane. Jeśli jednak we wnętrzu komórki znajdują się inhibitory topoizomerazy II, związki stabilizujące kompleks: topoizomeraza II – DNA, mogą powstawać liczne mutacje np. delecje, insercje i translokacje. Prowadzi to w ostateczności do indukcji apoptozy [11]. Komórki nowotworowe charakteryzujące się szybkim podziałem wykazują wysoki poziom ekspresji topoizomerazy II.

Zsyntezowana według *schematu 1*, przez K. Tomita i in., pochodna pirydo[2,3-c]-pirydazyiny **12** była inhibitorem topoizomerazy II [12]. W badaniach na mysich liniach komórkowych białaczki wykazała działanie cytotoksyczne *in vitro*.



Schemat 1
Scheme 1

W ostatnich latach opisano nowe mechanizmy patogenezy nowotworów. Odkrycie terapeutycznego znaczenia ścieżki sygnałowej *Hedgehog/Patched* (Rys. 3) pozwoliło diagnozować embrionalne nowotwory CNS, według kryteriów molekularnych a nie morfologicznych [13]. W patogenezie tych nowotworów mogą brać udział geny, które kontrolują rozwój niektórych tkanek, w tym również tkanek CNS w okresie embriogenezy.



Rysunek 3. Ścieżka sygnałowa *Hedgehog/Patched* [13]
Figure 3. Signal path *Hedgehog/Patched* [13]

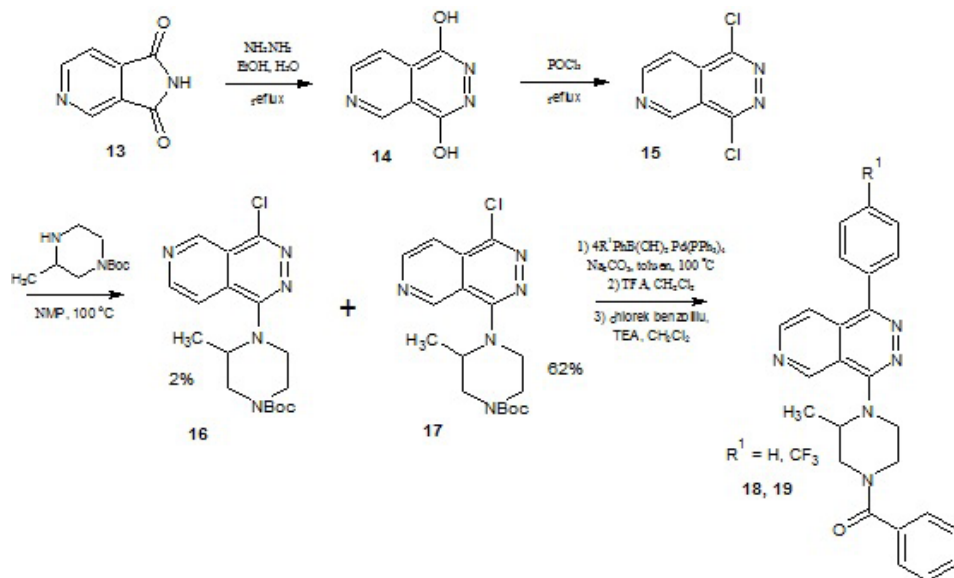
W błonie komórkowej znajdują się związane ze sobą dwa białka – *Smoothened* i *Patched*. Aktywacja białka *Smoothened* następuje w momencie jego uwolnienia się od białka *Patched*. Powoduje to, że cytoplazmatyczne białko *Gli* przedostaje się do

jądra komórkowego w całości, gdzie działa jako czynnik aktywujący transkrypcję genów, które napędzają proliferację. Białko *Gli* w warunkach prawidłowych ulega w cytoplazmie rozczepieniu na dwie części, z których tylko jedna przenika do jądra komórki, pełniąc funkcję hamującą transkrypcję [13, 14]. Białko *Smoothened* może być aktywowane na 3 sposoby:

- kiedy białko *Patched* łączy się ze swoim ligandem – *Sonic Hedgehog* – fizjologicznie uruchamia się ścieżka sygnałowa, prowadząca do aktywacji transkrypcji,
- inaktywująca mutacja genu *PTCH* uniemożliwia połączenie się obu białek,
- mutacje genu kodującego białko *Smoothened*, powodujące aktywację go bez pomocy z zewnątrz.

Dodatkowo ekspresja białka *Hedgehog* przez guz nowotworowy na zasadzie stymulacji autokrynej, nieustannie pobudza komórki do proliferacji [13, 14].

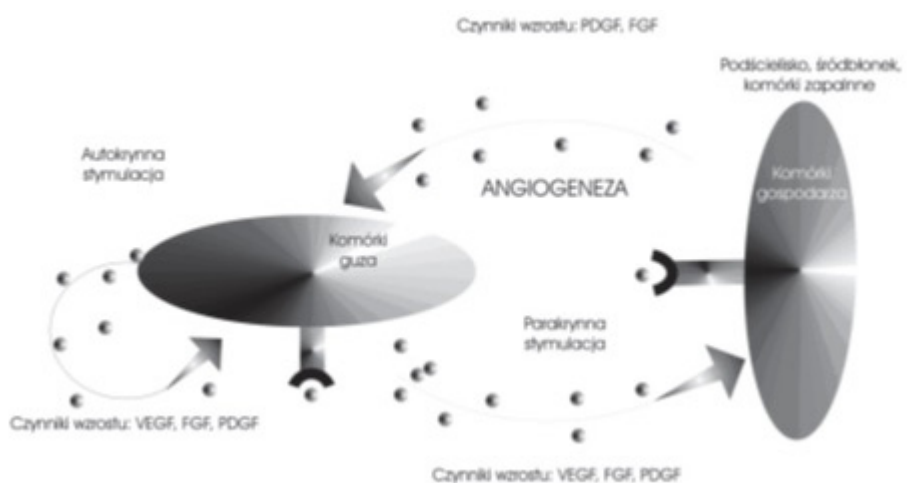
Przedstawiona ścieżka molekularna ma również znaczenie w innych, różnych pod względem morfologii nowotworach: rak trzustki, drobnokomórkowy rak płuca, a także nowotwory złośliwe prostaty czy jelita grubego. Inhibitory białka *Smoothened* poprzez hamowanie sygnału ścieżki molekularnej – sygnałowej, powodują regresję nowotworów embrjonalnych. Pochodne pirydo[3,4-*d*]pirydazyny **18** i **19** zsyntetyzowane przez B. Lucasa i in. wykazały w badaniach *in vitro* działanie inhibujące białko *Smoothened* (Schemat 2) [15]. Mogą być użyte w leczeniu różnego rodzaju nowotworów np. rak pęcherza, nerek, wątroby oraz nowotworów występujących w centralnym systemie nerwowym a także w białaczce.



Schemat 2
Scheme 2

Większość guzów litych nie może wzrastać dopóki nie rozwinię własnej sieci naczyń krwionośnych, dostarczających wraz z krwią niezbędnych im czynników wzrostu [16]. W momencie niedotlenienia lub niedokrwienia pod wpływem uwalnianych cytokin dochodzi do zapoczątkowania procesu angiogenezy.

Głównym czynnikiem, który rozpoczyna angiogenezę jest odkryty w 1983 roku przez Dvoraka czynnik wzrostu śródbłonka – białko VEGF. Peptyd ten wywołuje swój efekt biologiczny poprzez łączenie się z receptorami należącymi do grupy receptorów kinazy tyrozynowej. Wyróżnia się dwa receptory VEGF: VEGFR-1 (Flt-1) oraz VEGFR-2 (KDR), które znajdują się w komórkach śródbłonka naczyń krwionośnych (Rys. 4) [17]. Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu jest najsilniejszym induktorem zwiększonej przepuszczalności naczyń. Powoduje on wyciek białek osocza do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, co zapoczątkowuje proces „kiełkowania” naczyń.

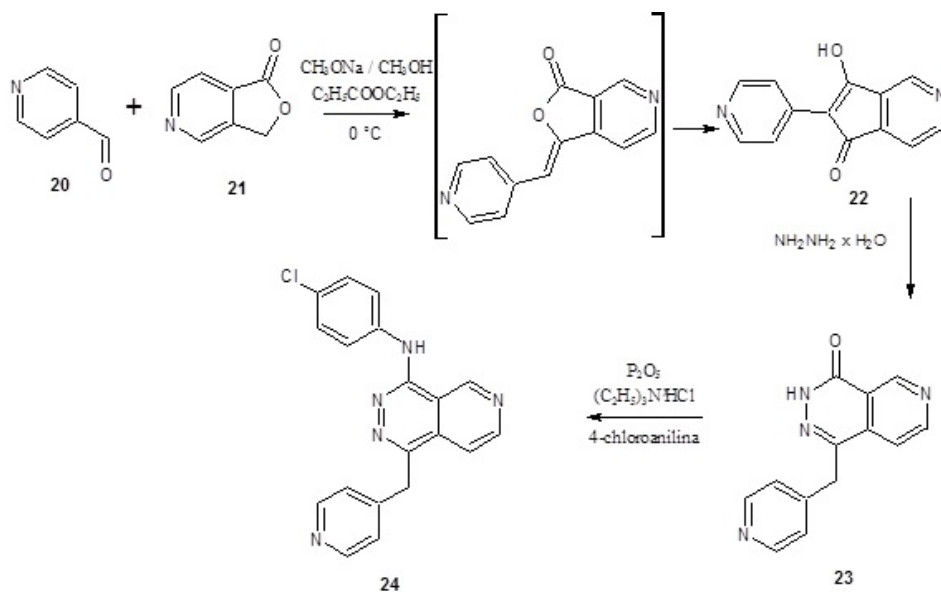


Rysunek 4. Stymulacja parakrynną i autokrynną przez angiogeniczne czynniki wzrostu [17]

Figure 4. Paracrine and endocrine stimulation by angiogenic growth factors [17]

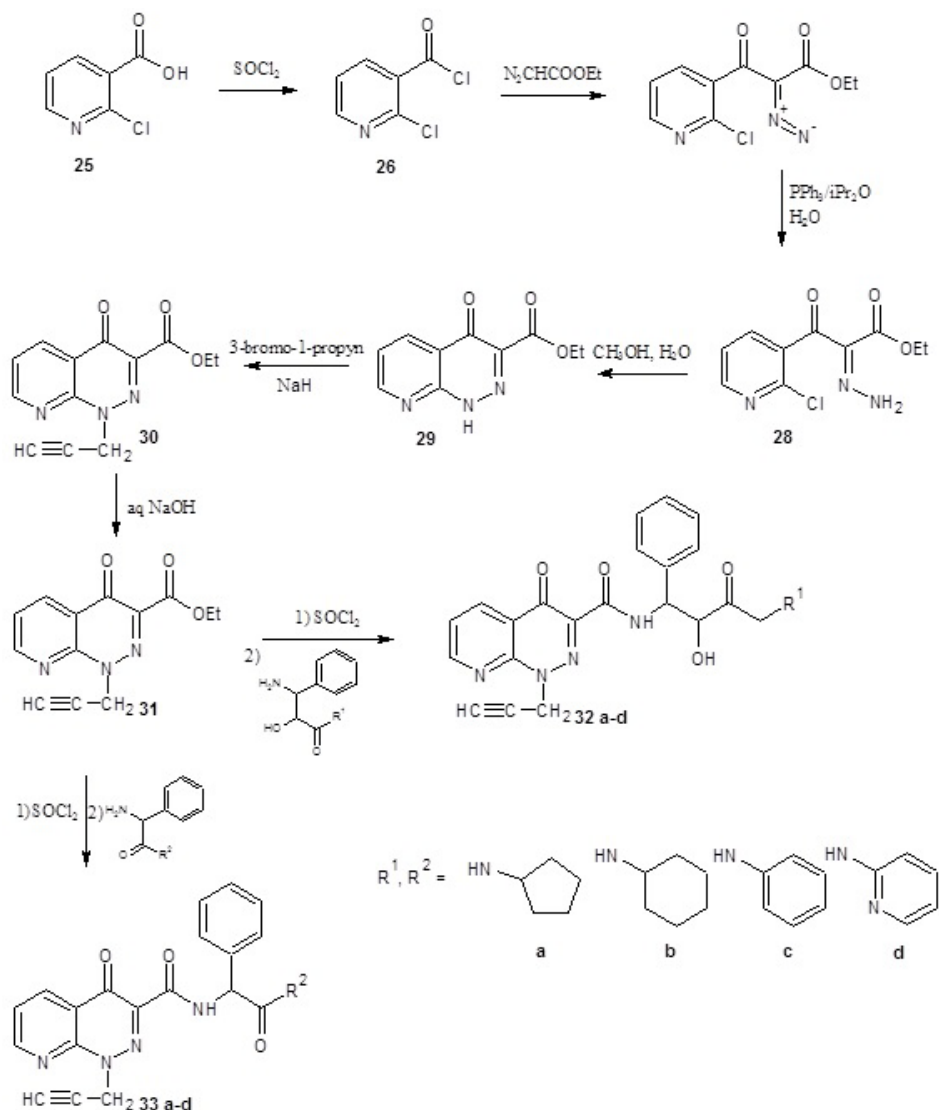
Terapia antyangiogenna jest jedną z najintensywniej rozwijających się metod leczenia chorób nowotworowych. Polega na zahamowaniu wzrostu guza i jego przerzutów poprzez zablokowanie tworzenia nowych naczyń okołonowotworowych. Środkami antyangiogennymi mogą być m.in. związki hamujące proliferację komórek śródbłonkowych, migrację lub etap rekonstrukcji naczyń krwionośnych.

Nową klasę inhibitorów kinaz, wykazujących wysoką selektywność do receptorów VEGF [18] reprezentuje 4-(4-chloroanilino)-1-(4-pirydylo)pirydo[3,4-*d*]pirydazyna (**24**) otrzymana według Schematu 3.



Schemat 3
Scheme 3

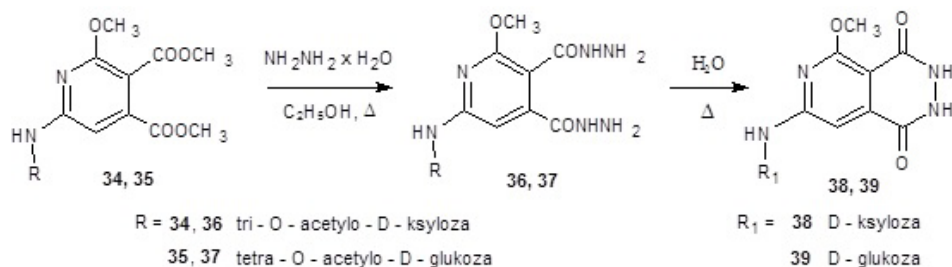
Silną cytotoksyczność *in vitro* wobec ludzkich linii komórkowych raka: jajnika, prostaty, gardła, piersi, jelita, płuc, trzustki i białaczki, przy niskim indeksie toksyczności wykazywały: *N*-(2-(cyklopentylamino)- (33a), *N*-(2-(cykloheksylamino)- (33b), *N*-(2-anilino)-2-okso-1-fenyletylo)-4-okso-1-(prop-2-ynylo)-1,4-dihydropirydo[2,3-*c*]pyridazyn-3-karboksyamid (33c) (Schemat 4) [19].



Schemat 4
Scheme 4

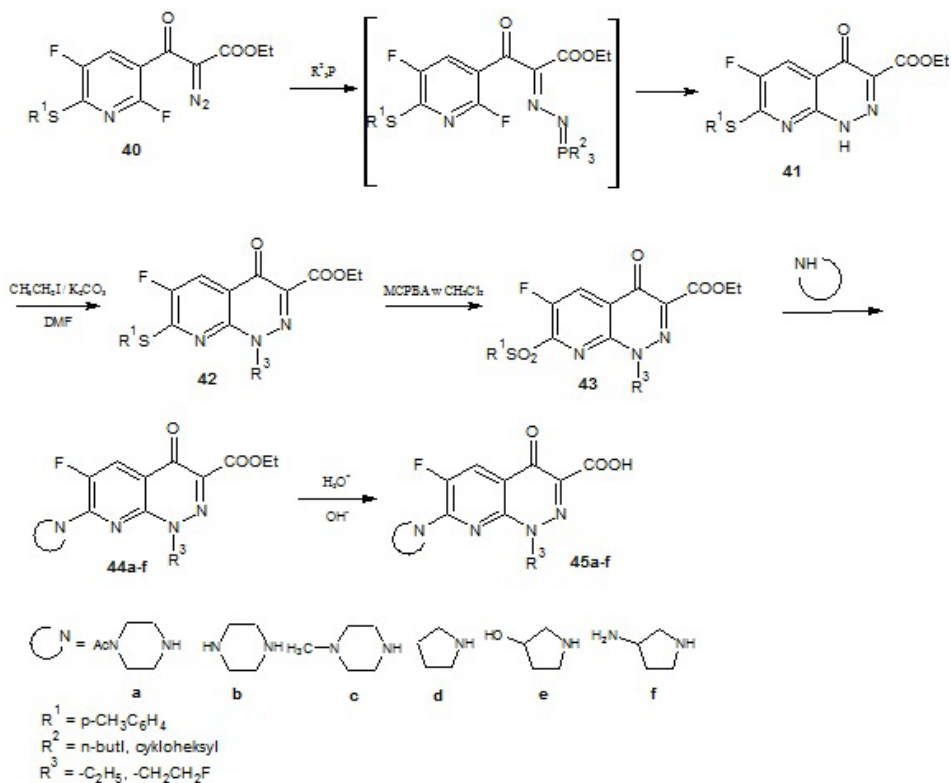
3. POCHODNE O AKTYWNOŚCI PRZECIWWIRUSOWEJ I PRZECIWBAKTERYJNEJ

Pochodne pirydo[3,4-*d*]pirydazyny **38** i **39** (Schemat 5), zawierające w swojej strukturze reszty cukrowe, wykazywały zdolność hamowania cyklu rozwojowego wirusów HIV-1, HIV-2 oraz cytomegalii (HCMV) [20].



Schemat 5
Scheme 5

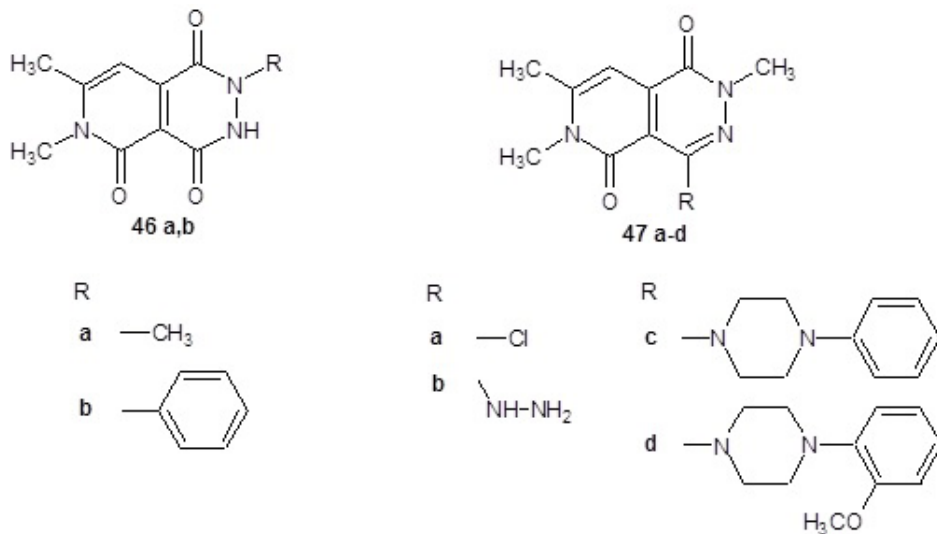
Zdolność hamowania wzrostu szczepów bakterii *Staphylococcus aureus* oraz *Escherichia coli* wykazały pochodne kwasu 1,7-dipodstawione-6-fluoro-4-oksopirydo[2,3-c]pirydazyjno-3-karboksylowego 45 a-f (Schemat 6) [21].



Schemat 6
Scheme 6

Z kolei zdolność do hamowania wzrostu *Mycobacterium tuberculosis* wykazywały pochodne 2-(alkilo/ arylo)-1,4,5-triokso-1,2,3,4,5,6-heksahidropirydo[3,4-d]

pirydazyny **46a-b** oraz 2-(alkilo, arylo)-1,5-dioekso-1,2,5,6-tetrahydropirydo[3,4-*d*]pirydazyny **47a-d** [22].

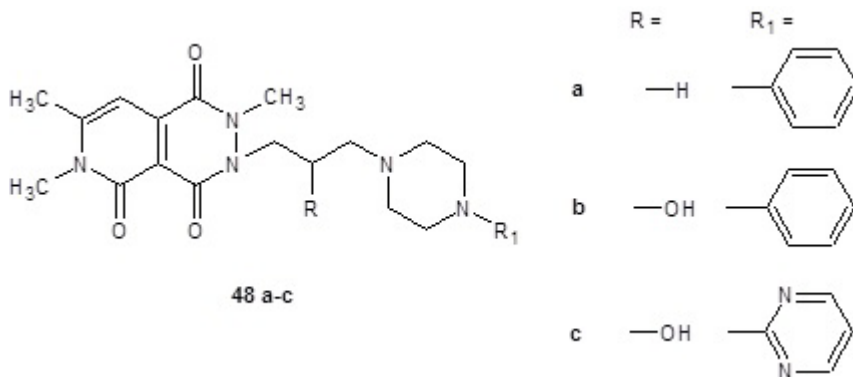


Schemat 7
Scheme 7

4. POCHODNE O AKTYWNOŚCI ANALGETYCZNEJ

W serii prac Śladowska i in. [23–29] zaprezentowali pochodne pirydo[3,4-*d*]pirydazyny o właściwościach przeciwbólowych.

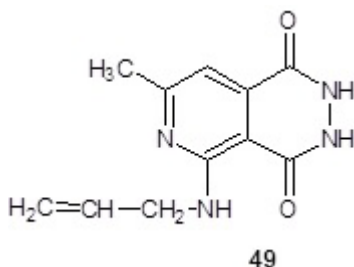
Silne właściwości analgetyczne wykazywały m.in. pochodne 1,4,5-trioekso-1,2,3,4,5,6-heksahydropirydo[3,4-*d*]pirydazyny **48 a-c** [23, 24].



Rysunek 5
Figure 5

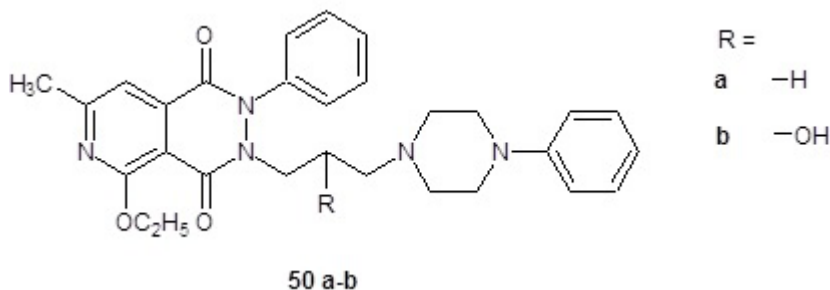
W przeprowadzonych testach biologicznych związki **48b** i **48c** znacząco hamowały spontaniczną aktywność lokomotywną myszy [24], natomiast związek **48a** dodatkowo działał przeciwdepresyjnie [23].

Właściwości przeciwbólowe w obydwu stosowanych testach „przeciągania się” i „gorącej płytki” wykazywał związek **49**, zawierający w pozycji 5 podstawnik *N*-aliloaminowy [27]. Hamował także spontaniczną aktywność lokomotywną myszy.



Rysunek 6
Figure 6

Właściwości przeciwbólowe silniejsze od aspiryny wykazywały pochodne **50a,b**, które także silnie hamowały lokomocję i przedłużały sen myszy wywołany podaniem tiopentalu [28].



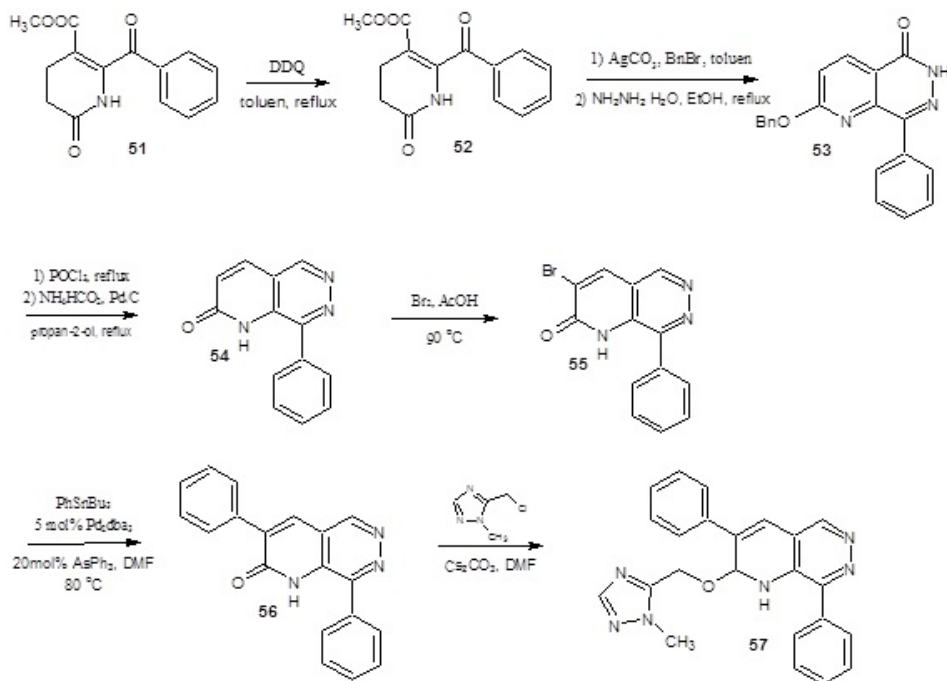
Rysunek 7
Figure 7

5. NOWE LIGANDY DLA RECEPTORA GABA-A

Receptory GABA należą do receptorów błonowych, występujących w ośrodkowym układzie nerwowym i dzielą się na dwie klasy – jonotropowy receptor GABA-A oraz metabotropowy receptor GABA-B.

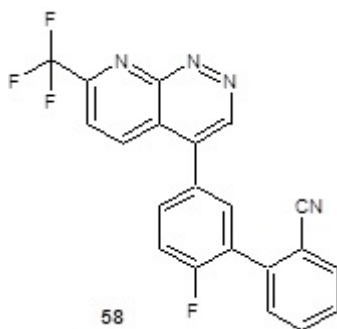
Zespół A. Mitchinsona, opracował syntezę 2,3,8-tripodstawionych pirido[2,3-*d*]-pirydazyn wiążących się z receptorem GABA-A (Schemat 8) [30, 31]. Najwyż-

sze powinowactwo do receptora GABA-A wykazał związek 57, który wiązał się z domeną dla benzodiazepin, jednak nie posiadał aktywności wewnętrznej.



Schemat 8
Scheme 8

Z kolei agonistami receptora GABA-A były pochodne piryno[2,3-*c*]pirydazyny, opatentowane przez Goodacre'a i Hallett'a [32]. Związki te wykazały duże powinowactwo do podjednostek α_2 , α_3 i α_5 ludzkiego receptora GABA-A, a ich struktura warunkuje łatwe przechodzenie przez barierę krew-mózg. Najwyższe powinowactwo wykazywał 2-[2-fluoro-5-(7-trifluorometylopiryno[2,3-*c*]pirydazyn-4-yl)fenylo]benzonieryl (58). Związki te mogą znaleźć zastosowanie w prewencji lub leczeniu niepokoju oraz drgawek, a także chorób degeneracyjnych CNS np. choroby Alzheimera.

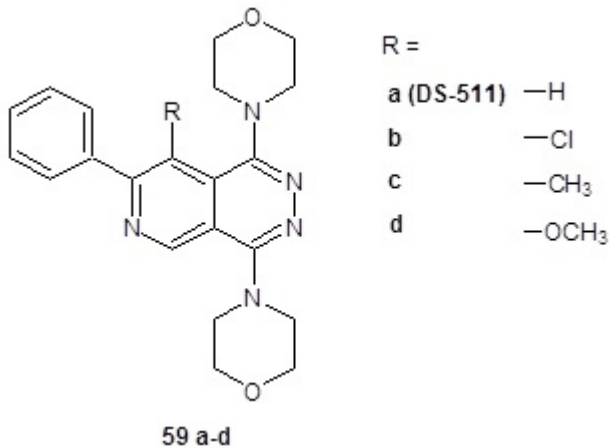


Rysunek 8
Figure 8

6. POCHODNE O AKTYWNOŚCI MOCZOPĘDNEJ

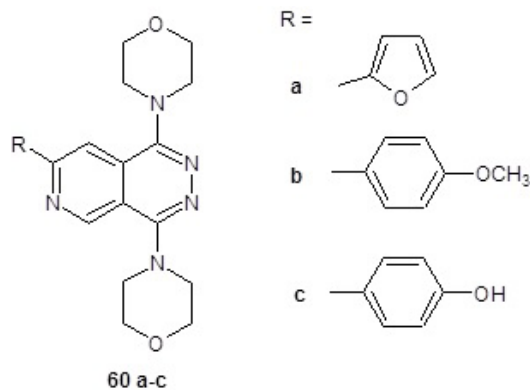
W kilku pracach zespołów japońskich naukowców [33–38] zaprezentowano syntezy pochodnych pirydo[3,4-*d*]pirydazyny **59a-d**, wykazujących silne działanie moczopędne.

Znaczącą aktywność moczopędną wykazała 1,4-dimorfolino-7-fenylopirydo[3,4-*d*]pirydazyna (**59a**) – DS-511 [33].



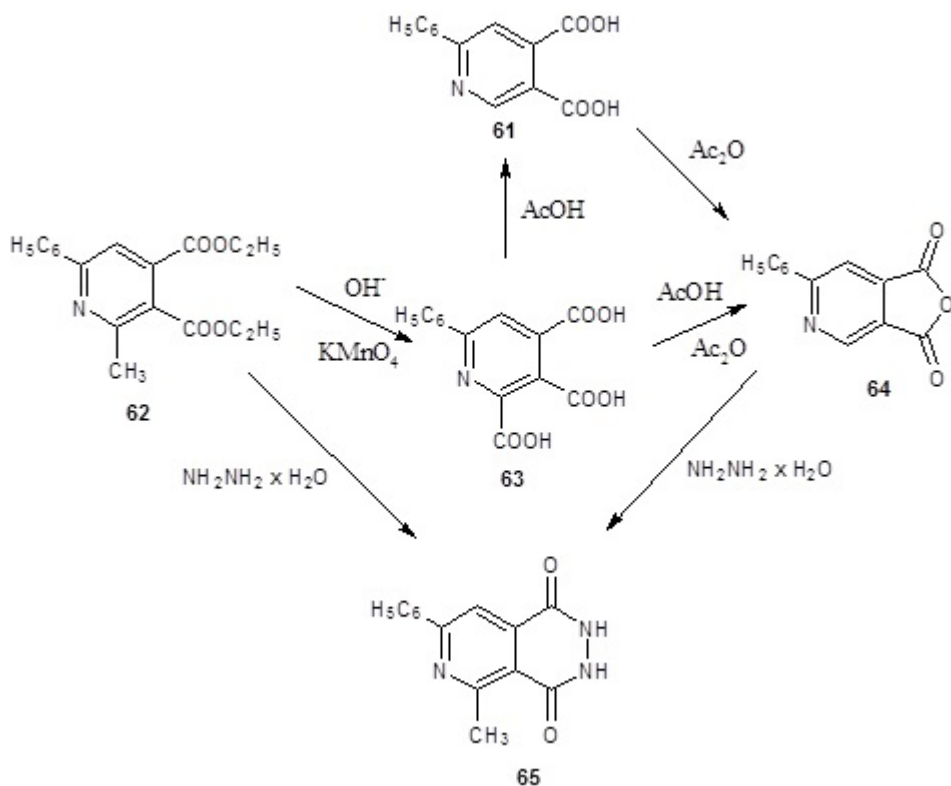
Rysunek 9
Figure 9

Modyfikacja struktury chemicznej związku **59a**, doprowadziła do otrzymania pochodnych **60a-c** o zbliżonej aktywności diuretycznej [34].



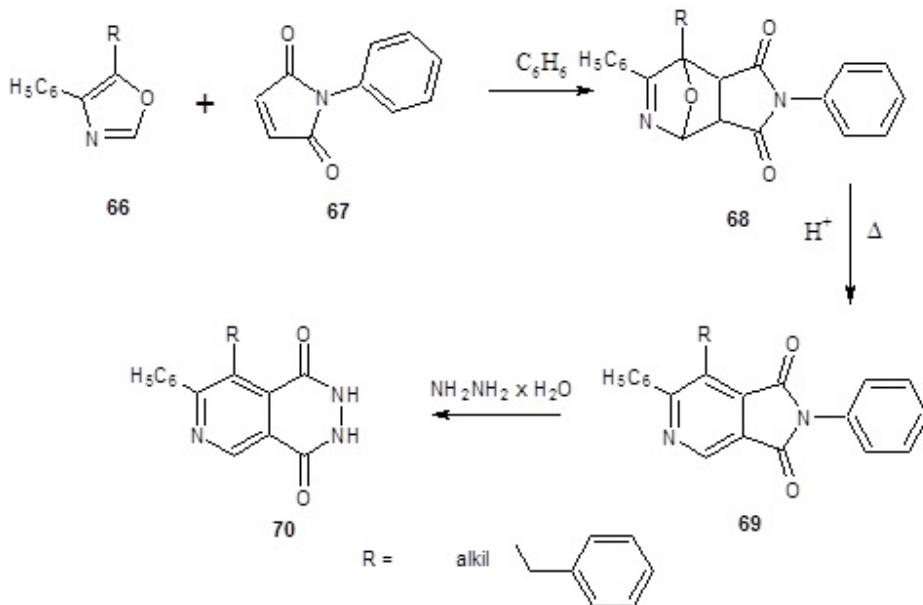
Rysunek 10
Figure 10

7-Fenylo-5-metylo-1,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydropirydo[3,4-*d*]pirydazyna (**65**) otrzymana przez Oka i in. z kwasu 6-arylo-pirydyno-2,3,4-trikarboksylowego (**63**) (Schemat 9) wykazywała wysoką aktywność moczopędną [35].



Schemat 9
Scheme 9

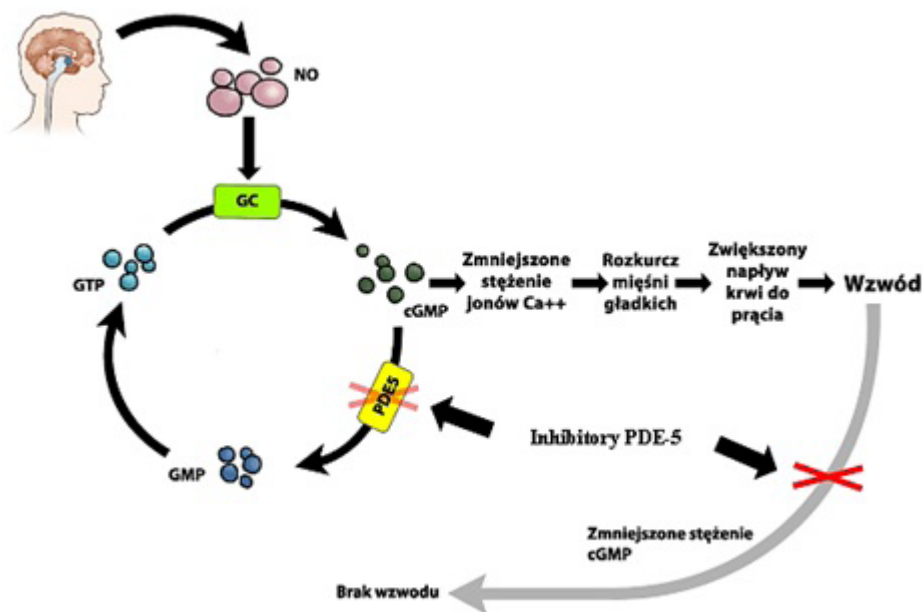
Inną metodę syntezy pochodnych pirydo[3,4-*d*]pirydazyiny **70** o aktywności moczopędnej zaprezentowali Omura i in. [37] (Schemat 10).



Schemat 10
Scheme 10

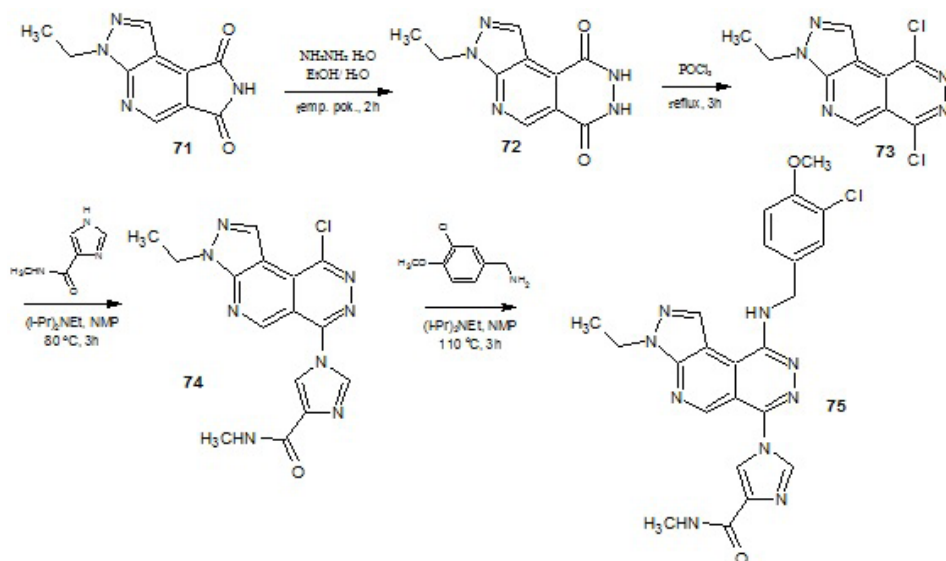
7. POCHODNE – INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE5)

Fosfodiesteraza typu 5 jest enzymem, który katalizuje rozkład cyklicznych nukleotydów: cAMP i cGMP [39]. Mechanizm działania jej inhibitorów polega na hamowaniu izoenzymu PDE5, który znajduje się w komórkach mięśni gładkich naczyń członka. W czasie pobudzenia seksualnego następuje uwolnienie tlenu azotu (NO), który stymuluje uwolnienie cyklicznej guanylowej. Prowadzi to do wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP), a co za tym idzie obniżenia wewnątrzkomórkowego poziomu wapnia i ostatecznie rozkurczu mięśni gładkich naczyń, zwiększonego napływu krwi do ciał jamistych i wzrodu (Rys. 11).



Rysunek 11. Mechanizm działania inhibitorów PDE5 [40]
 Figure 11. Mechanism of action of PDE5 inhibitors [40]

Wśród inhibitorów PDE5 są pochodne piryno[3,4-*d*]pirydazyny (Schemat 11), które w odróżnieniu od sildenafilu, selektywnie hamowały ten izoenzym [41]. Testy na zwierzętach wykazały, że związek 75 posiadał porównywalną zdolność do podnoszenia ciśnienia krwi w ciałach jamistych. Badania kliniczne przeprowadzone na zdrowych ochotnikach potwierdziły jego wysoką skuteczność. W porównaniu do sildenafilu ograniczone zostały skutki uboczne m.in. zaburzenia widzenia.

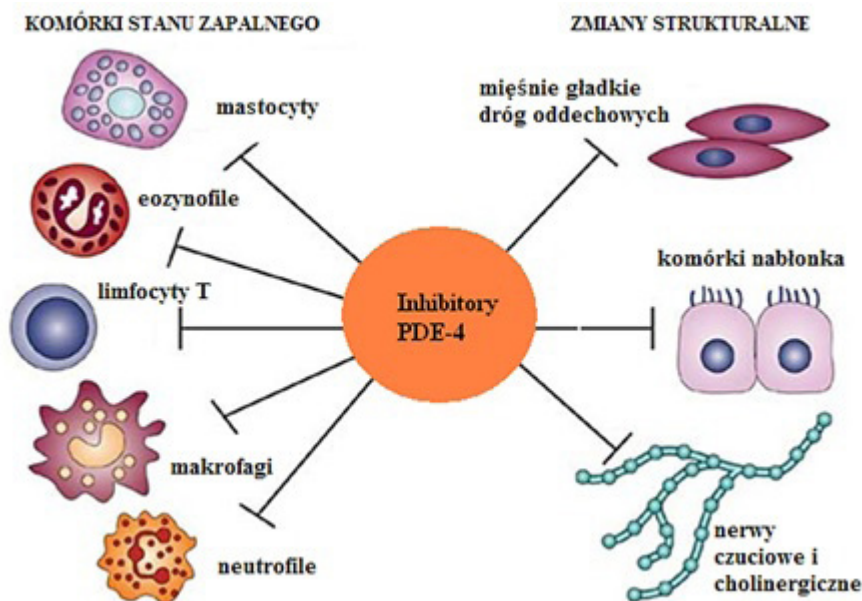


Schemat 11
Scheme 11

8. POCHODNE BĘDĄCE INHIBITORAMI FOSFODIESTERAZY TYPU 4 (PDE4)

W przemianach cAMP bierze również udział fosfodiesteraza 4. Występuje w eozynofilach, mastocytach, monocytach, neutrofilach, a razem z PDE3 w bazo-filach, makrofagach pęcherzykowych i limfocytach T [42]. Reguluje ona zawartość cAMP w mięśniach gładkich układu oddechowego.

Selektywne inhibitory fosfodiesterazy 4-tej są nową grupą leków, łączącą aktywność przeciwwzapalną z działaniem rozszerzającym oskrzela (Rys. 12). Hamują indukowany antygenem skurcz oskrzeli oraz zmniejszają nadmierną reaktywność dróg oddechowych oraz przepuszczalność naczyń płucnych.

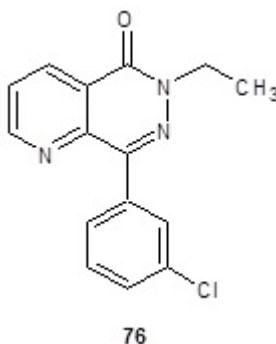


Rysunek 12. Mechanizm działania inhibitorów PDE4 [43]

Figure 12. Mechanism of action of PDE4 inhibitors [43]

Rolipram – *R,S*-4-(3-cyklopentylloksy-4-metoksyfenyl)-pirolidyno-2-on, jest najlepiej poznanym inhibitorem PDE4, wykazuje bardzo wysokie powinowactwo do enzymu, co skutkuje występowaniem działań niepożądanych np. nudności, wymioty, bóle głowy.

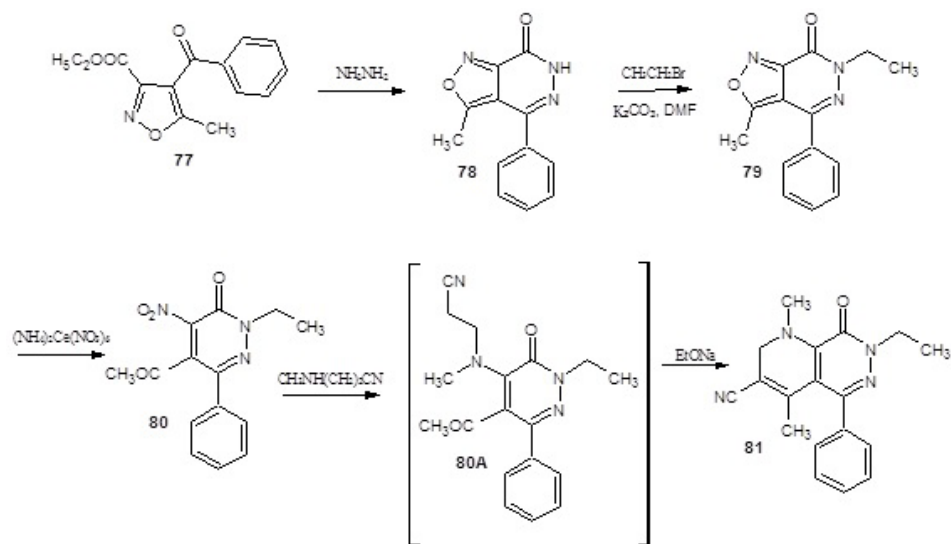
Jedną z pierwszych otrzymanych pochodnych pirydo[2,3-*d*]pirydazyny był „Syntex” czyli 8-(3-chlorofenyl)-6-etylopirydo[2,3-*d*]pirydazyn-5(6*H*)-on (76) (Rys. 13), który charakteryzował się wysokim powinowactwem do miejsca wiązania się z enzymem [44].



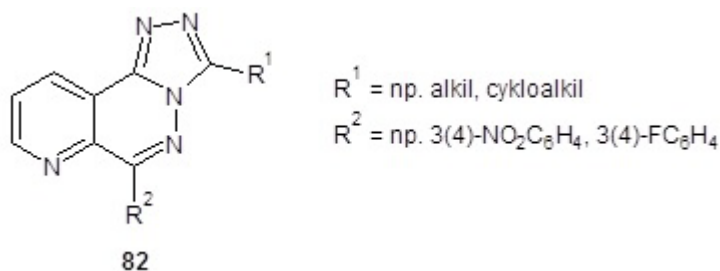
Rysunek 13

Figure 13

Modyfikacja chemiczna jego struktury dała związek **81** (Schemat 12), który także posiadał powinowactwo do PDE4 i nie wykazywał działań niepożądanych [45].



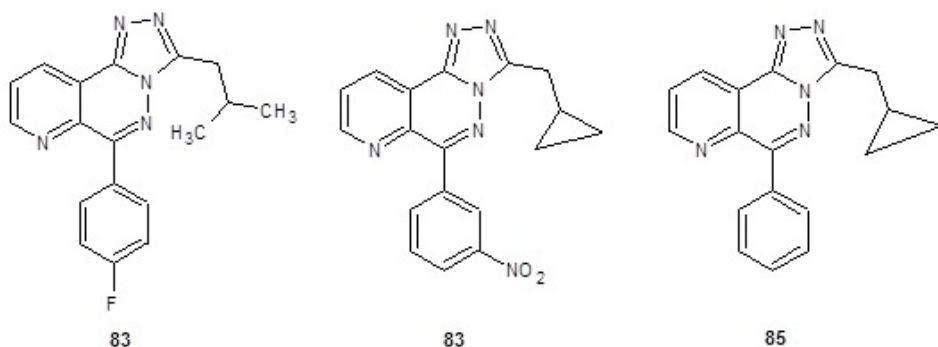
Opatentowane przez hiszpańskich naukowców trójpierścieniowe związki **82**, są inhibitorami cyklicznej fosfodiesterazy, głównie typu 4 [46] i wykazują dodatkowo różnorodną aktywność biologiczną.



Rysunek 14
Figure 14

Triazolo[4,3-*b*]pyrido[3,2-*d*]pyridazyny **83–85** [46], posiadały zdolność blokowania wytwarzania niektórych prozapalnych cytokin np. TNF α . Mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu chorób alergicznych, zapalnych oraz immunologicznych np. astmy, reumatoidalnego zapalenia stawów, osteoporozy, a także przy przeżyciach, w atopowym zapaleniu skóry. Wykazano również ich korzystny wpływ

na CNS, co jest istotne przy leczeniu choroby Alzheimera, depresji czy demencji. Dodatkowo indukują proces regeneracji tkanek, dlatego mogą być stosowane w przypadku leczenia trudno gojących się ran.

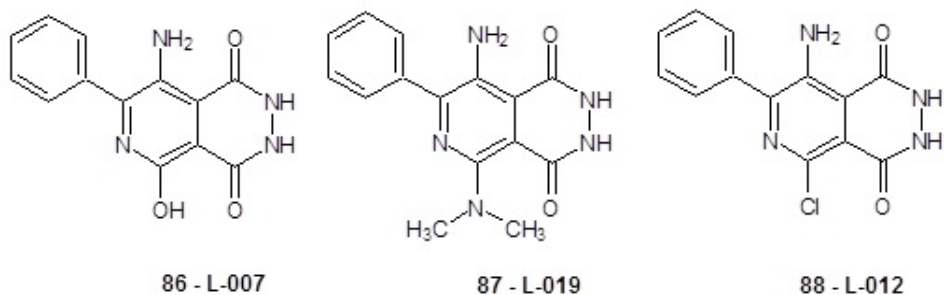


Rysunek 15
Figure 15

9. ZNACZNIKI CHEMILUMINESCENCYJNE W TESTACH IMMUNOCHEMICZNYCH

Zdolność do chemiluminescencji pochodnych pirydopyrydazyn może być wykorzystywana m.in. w testach do diagnozowania nowotworów [47].

Przedmiotem amerykańskiego patentu [47] są trzy pochodne pirydo[3,4-*d*]-pirydazyny **86–88** wykazujące zdolność do chemiluminescencji. Najczulszym znacznikiem był 8-amino-5-chloro-7-fenyl-2,3-dihydro-pirydo[3,4-*d*]pirydazyno-1,4-dion (**88**) – L-012. Znalazł on zastosowanie w wielu testach diagnostycznych, m.in. analizujących spontaniczną i stymulowaną aktywność metaboliczną neutrofilów, które będąc komórkami fagocytującymi pełnią istotną funkcję w nieswoistej odpowiedzi immunologicznej [48, 49]. L-012 jako znacznik reaguje z różnymi rodzajami reaktywnych form tlenu wytwarzanych przez zaktywowane neutrofile, powodując silną chemiluminescencję. Jest wysoce czuły i pozwala prowadzić badania nad wolnymi rodnikami generowanymi przez systemy biologiczne oraz nad ich rolą w patogenezie różnych chorób.

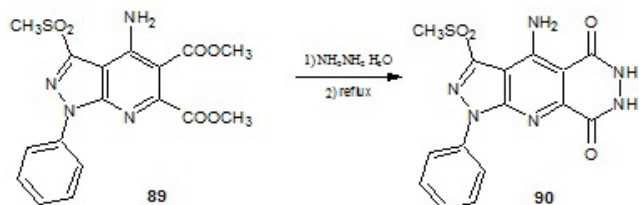


Rysunek 16
Figure 16

Bakteria *Helicobacter pylori* jest uznawana za jeden z czynników powstawania choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy [50, 51]. Może występować w dwóch formach, tj. ruchliwej (spiralnej) i przetrwalnikowej (ziarenkowca). Stwierdzono, że ze względu na swój metabolizm tlenowy, ta ostatnia jest odpowiedzialna za powstawanie stanu zapalnego błony śluzowej żołądka. Wykazano także, że tworzenie ziarenkowców jest wynikiem narażenia bakterii na różne czynniki stresogenne np. niekorzystne stężenie tlenu.

Znacznik L-012 znalazł zastosowanie w testach wykrywających obecność formy przetrwalnikowej (ziarenkowca) bakterii *Helicobacter pylori*. Podczas przemiany *Helicobacter pylori* generuje olbrzymie ilości anionorodnika ponadtlenkowego ($O_2^{\cdot-}$), który destrukcyjnie oddziałuje na komórki mięśniówki żołądka. Zastosowanie znacznika L-012, umożliwiło oznaczenie stężenia reaktywnej formy tlenu, wytwarzanego przez bakterię podczas jej transformacji w formę ziarenkowca [51, 52].

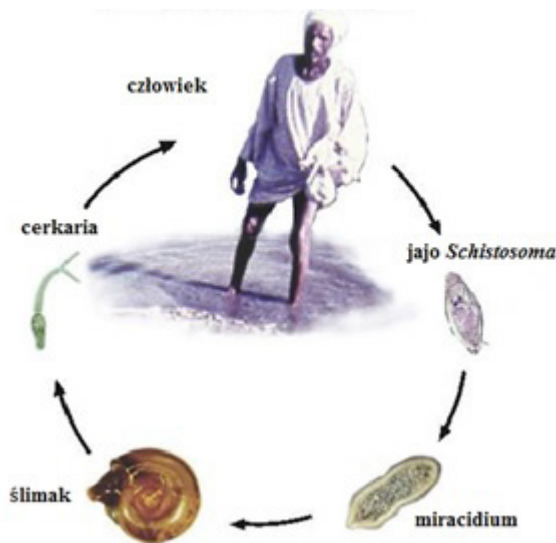
Naukowcy japońscy otrzymali serię pochodnych pirazolo[4,3':5,6]pirydo[2,3-d]pirydazyn **90** (Schemat 13), które wykazywały zdolność chemiluminescencji porównywalną lub większą od luminolu – substancji wzorcowej [53].



Schemat 13
Scheme 13

10. POCHODNE PIRYDOPIRYDAZYN O ZASTOSOWANIU POZAMEDYCZNYM

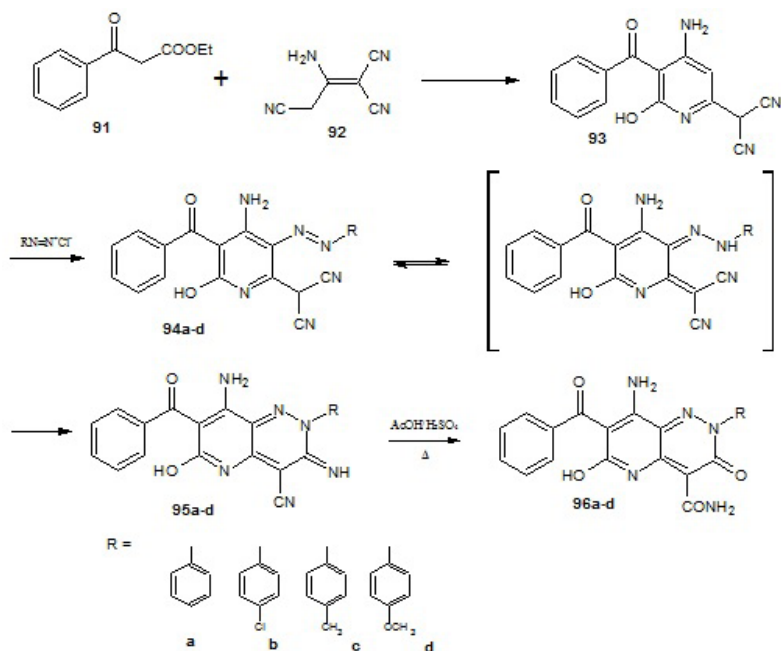
Schistosomatoza jest po zimnicy najpoważniejszym problemem parazytologicznym w skali światowej, zwłaszcza w krajach Afryki i Ameryki Południowej [54]. Wywołwana jest przez rozdzielnopłciowe przywry z rodzaju *Schistosoma*, których cykl życiowy jest ściśle związany ze środowiskiem wodnym (Rys. 17). Postacie rozwojowe *Schistosoma*, czyli cercarie rozwijają się w ślimakach lądowo-wodnych. Te ostatnie uwolnione przez mięczaka do wody zarażają człowieka wnikając przez skórę do naczyń krwionośnych, skąd wędrują do płuc, serca i wątroby.



Rysunek 17. Cykl życiowy *Schistosoma mansoni* [55]

Figure 17. Life cycle of *Schistosoma mansoni* [55]

Pochodne pirydo[3,2-*c*]pirydazyny **95 a-d**, **96 a-d**, zsyntezowane przez Abdelrazeka i in. [54] (Schemat 14), wykazywały znaczną toksyczność w stosunku do pośredniego żywiciela przywry – ślimaka *Biomphalaria alexandrina*. Testy potwierdziły, że najskuteczniejszymi środkami likwidującymi mięczaki były związki **95b** i **96b**, zawierające w swojej strukturze podstawnik 4-chlorofenylowy.



Schemat 14

Scheme 14

PODSUMOWANIE

Pochodne pirydopirdazyn wszystkich sześciu form izomerycznych wykazują różnorodną aktywność biologiczną: przeciwnowotworową *in vitro*, przeciwwirusową i przeciwbakteryjną, analgetyczną, moczopędną. Oddziałują z receptorami GABA-A i są również inhibitorami enzymów fosfodiesteraz. Ze względu na swoje właściwości biologiczne i chemiczne mogą mieć zastosowanie w leczeniu, diagnostyce medycznej, a także w technice i rolnictwie. W pracy zaprezentowano m.in. lek hipotensyjny Endralazynę – 6-benzoilo-3-hydrazyno-5,6,7,8-tetrahydropirydo[4,3-*c*]pirydazynę, oraz wybrane struktury i syntezy pochodnych pirydopirydazyn różnorodnie aktywnych biologicznie wraz z ich mechanizmami działania farmakologicznego.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] A.R. Katritzky, E. Lunt, C.G. Newton, *Comprehensive heterocyclic chemistry*, Oxford, 1984, 3, 243.
- [2] E. Schenker, A.G. Sandoz: US 3838125, 1974.
- [3] R. Salzmann, US 3954754, 1976.

- [4] R. Salzmann: US 4152435, 1979.
- [5] F.C. Reubi, Eur J Clin Pharmacol., 1978, **13**, 185.
- [6] R. Salzmann, H. Bürki, D. Chu, B. Clark, P. Marbach, R. Markstein, H. Reinert, H. Siegl, R. Waite, Arzneimittelforschung., 1979, **29**, 1843.
- [7] E.R. Higgs, R.A. Banks, P.R. Harrison, J.C. Kingswood, J.C. Mackenzie, Postgrad. Med. J., 1982, **58**, 767.
- [8] W. Kirch, T. Axthelm, J. Cardiovasc. Pharmacol., 1982, **4**, 562.
- [9] P.A. Meredith, H.L. Elliott, D.R. McSharry, A.W. Kelman, J.L. Reid, Br. J. Clin. Pharmacol., 1983, **16**, 27.
- [10] J.J. Hoffmann, T. Thien, A. T'Laar, Br. J. Clin. Pharmacol., 1983, **16**, 39.
- [11] E. Pawełczyk, M. Zajac, A. Jelińska, *Chemia leków*, Wydawnictwo Naukowe Akademii Medycznej w Poznaniu, Poznań, 2006.
- [12] K. Tomita, Y. Tsuzuki, K. Shibamori, M. Tashima, F.Kajikawa, Y. Sato, S. Kashimoto, K. Chiba, K. Hino, J. Med. Chem., 2002, **45**, 5564.
- [13] W. Domagała, Pol. Prz. Neurol., 2007, **3**, 127.
- [14] M. Małecki, A. Gładysz, K. Mościcka, A. Lipiec, Post. Biol. Komorki., 2008, **35**, 441.
- [15] J. Kaizerman, B. Lucas, D. McMinn, R. Zmboni, US 0099173 A1, 2009.
- [16] T.M. Zielonka, Alerg. Astma Immun., 2003, **8**, 169.
- [17] E. Swidzińska, W. Naumnik, E. Chyczewska, Pneumonol. Alergol., Pol. 2006, **74**, 414.
- [18] G. Bold, K.H. Altmann, J. Frei, M. Lang, P.W. Manley, P. Traxler, B. Wietfeld, J. Brügggen, E. Buchdunger, R. Cozens, S. Ferrari, P. Furet, F. Hofmann, G. Martiny-Baron, J. Mestan, J. Rösel, M. Sills, D. Stover, F. Acemoglu, E. Boss, R. Emmenegger, L. Lässer, E. Masso, R. Roth, C. Schlachter, W. Vetterli, D. Wyss, J.M. Wood, J. Med. Chem., 2000, **43**, 2310.
- [19] V. Kumar, V.K. Sanna, A.T. Singh, M. Jaggi, P.K. Sharma, R. Irchhaiya, A.C. Burman, J. Sci. Islam. Repub. Iran, 2009, **20**, 325.
- [20] J. Cobo, A. Sanchez, M. Nougueras, Tetrahedron, 1997, **53**, 8225.
- [21] T. Miyamoto, J. Matsumoto, Chem. Pharm. Bull., 1990, **38**, 3359.
- [22] J. Stanasiuk, Acta Pol Pharm., 2006, **63**, 420.
- [23] H. Śladowska, J. Potoczek, M. Sieklucka-Dziuba, G. Rajtar, M. Młynarczyk, Z. Kleinrok, Il Farmaco, 1995, **50**, 37.
- [24] H. Śladowska, J. Potoczek, G. Rajtar, M. Sieklucka-Dziuba, M. Młynarczyk, Z. Kleinrok, Il Farmaco, 1996, **51**, 431.
- [25] H. Śladowska, J. Stanasiuk, M. Sieklucka-Dziuba, T. Saran, Z. Kleinrok, Il Farmaco, 1998, **53**, 475.
- [26] H. Śladowska, J. Potoczek, M. Sokołowska, G. Rajtar, M. Sieklucka-Dziuba, T. Kocki, Z. Kleinrok, Il Farmaco, 1998, **53**, 468.
- [27] H. Śladowska, M. Bodetko, M. Sieklucka-Dziuba, G. Rajtar, D. Żółkowska, Z. Kleinrok, Farmaco, 1997, **52**, 657.
- [28] H. Śladowska, M. Sokołowska, A. Sabiniarz, B. Filipek, J. Sapa, Boll. Chim. Farmac., 2004, **143**, 211.
- [29] H. Śladowska, B. Filipek, J. Sapa, M. Sieklucka-Dziuba, M. Szymańska, Z. Kleinrok, M. Sokołowska, Boll. Chim. Farmac., 2003, **142**, 21.
- [30] R.W. Carling, J.L. Castro Pineiro, A. Mitchinson, L.J. Street, WO 01/18001 A1, 2001.
- [31] A. Mitchinson, W.P. Blackaby, S. Bourrain, R.W. Carling, R.T. Lewis, Tetrahedron Lett., 2006, **47**, 2257.
- [32] S.C. Goodacre, D.J. Hallett, US 714822, 2006.
- [33] I. Matsuura, K. Okui, Chem. Pharm. Bull., 1969, **17**, 2266.
- [34] Y. Oka, K. Omura, A. Miyake, K. Itoh, M. Tomimoto, N. Tada, S. Yorugi, Chem. Pharm. Bull., 1975, **23**, 2239.

- [35] Y. Oka, K. Itoh, A. Miyake, N. Tada, K. Omura, M. Tomimoto, S. Yorugi, *Chem. Pharm. Bull.*, 1975, **23**, 2306.
- [36] Y. Oka, E. Mizuta, K. Nishikawa, K. Omura, *Chem. Pharm. Bull.*, 1976, **24**, 2078.
- [37] K. Omura, N. Tada, M. Tomimoto, Y. Usui, Y. Oka, S. Yurugi, *Chem. Pharm. Bull.*, 1976, **24**, 2699.
- [37] S. Yurugi, S. Kikuchi, US 4017490, 1977.
- [38] M. Banach: www.poradnikmedyczny.pl, 2005.
- [39] <http://www.midva.com/pl/erekcija/zakaj/pogled/>
- [40] G. Yu, H. Mason, X. Wu, J. Wang, S. Chong, B. Beyer, A. Henwood, R. Pongrac, L. Seliger, B. He, D. Normandin, P. Ferrer, R. Zhang, L. Adam, W.G. Humphrey, J. Krupinski, J.E. Macor, *J. Med. Chem.*, 2003, **46**, 457.
- [41] P. Nejman-Gryz, H. Grubek-Jaworska, J. Glapiński, R. Chazan, *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2006, **74**, 106.
- [42] http://www.nature.com/nrd/journal/v3/n10/fig_tab/nrd1524_F7.html.
- [43] V. Dal Piaz, M.P. Giovannoni, C. Castellana, J.M. Palacios, J. Beleta, T. Doménech, V. Segarra, *J. Med. Chem.*, 1997, **40**, 1417.
- [44] V. Dal Piaz, M.P. Giovannoni, C. Castellana, J.M. Palacios, J. Beleta, T. Doménech, V. Segarra, *Eur. J. Med. Chem.*, 1998, **33**, 789.
- [45] J.G. Ferrer, M.I. Crespo, A.V. Noverola, A.F. Garcia, US 6407108B1, 2002.
- [46] H. Masuya, Y. Aramaki, Patent US 5420275, 1995.
- [47] M. Freitas, J. Lima, E. Fernandes, *Anal. Chim. Acta*, 2009, **649**, 8.
- [48] W. Krumrych, E. Wiśniewski, *Medycyna Wet.*, 2006, **2**, 204.
- [49] X. Wang, E. Sturegard, R. Rupar, H. Nilsson, P.A. Aleljung, B. Carlen, R. Willen, T. Wadstrom, *J. Med. Microbiol.*, 1997, **46**, 657.
- [50] M. Sorberg, M. Nilsson, H. Hanberger, L.E. Nilsson, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1996, **15**, 216.
- [51] X. Wang, E. Sturegard, R. Rupar, H. Nilsson, P.A. Aleljung, B. Carlen, R. Willen, T. Wadstrom, *J. Med. Microbiol.*, 1997, **46**, 657.
- [52] Y. Tominaga, N. Yoshioka, S. Kataoka, N. Aoyama, T. Masunari, A. Miike, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 8641.
- [53] F.M. Abdelrazek, A. El-Din, M. Fathyb, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 2005, **338**, 329.
- [54] http://www.unibielefeld.de/biologie/Didaktik/Zoologie/html_deutsch/pics/zyklus_eng.jpg.

Praca wpłynęła do Redakcji 8 listopada 2013

SYNTEZY UKŁADU TIAZOLO[4,5-*d*]PIRYMIDYNY

SYNTHESES OF THE THIAZOLO[4,5-*d*]PYRIMIDINE SYSTEM

Lilianna Becan

*Katedra i Zakład Technologii Leków
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. Borowska 211a, 50-556 Wrocław
e-mai: lilianna.becan@umed.wroc.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Syntezy pochodnych tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny

1.1. z pochodnych azyny

1.2. z pochodnych azolu

1.2.1. kondensacje z ortoestrami i bezwodnikami kwasowymi

1.2.2. kondensacje z kwasem mrówkowym i formamidem

1.2.3. kondensacje z disiarczkiem węgla, izotiocyjanianami i rodankiem potasowym

1.2.4. kondensacje z hydrazyną, hydrazydami i pochodnymi mocznika

1.2.5. kondensacje z aldehydami aromatycznymi i chlorkami kwasowymi

1.2.6. inne reakcje otrzymywania tiazolo[4,5-*d*]pirymidyn

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



Dr n. farm. Lilianna Becan ukończyła Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej Akademii Medycznej we Wrocławiu (obecnie Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich). Obecnie jest adiunktem w Katedrze i Zakładzie Technologii Leków tej uczelni. Stopień doktora nauk farmaceutycznych uzyskała w 1998 r. Zajmuje się syntezą nowych pochodnych tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny oraz izoksazolo[4,5-*d*]pirymidyny o potencjalnej aktywności biologicznej.

ABSTRACT

This review is focused on the literature data about the preparation of the thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine scaffold. The synthesis of this ring system has been accomplished by various methods. The synthesis can proceed via a pyrimidine onto which a thiazole ring can be annulated. The second approach involve annulation of a pyrimidine ring onto the preformed thiazole ring. Thiazolo[4,5-*d*]pyrimidines have been obtained by condensation of pyrimidine derivatives with thioamides [2], thionyl chloride [3], thiourea [4], bromomalnonitrile [5], isothiocyanates [6] or under the influence of temperature [7]. However, most of the literature refers the methods of synthesis which begin with formation of the appropriately substituted thiazole ring. This synthetic route for preparation of fused derivatives utilizes orthoesters [8, 9], acetic anhydride [9,10], formic acid derivatives [11, 12], carbon disulfide [13,14], appropriate isothiocyanates [15-18], urea and hydrazine derivatives [19-23], aromatic aldehydes and acid chlorides [24, 25] as key building blocks. Cyclization also occurs in high temperature or acidic reaction medium [26, 27]. The solid-phase synthesis was also described [28].

Keywords: thiazolo[4,5-*d*]pyrimidine derivatives, synthesis

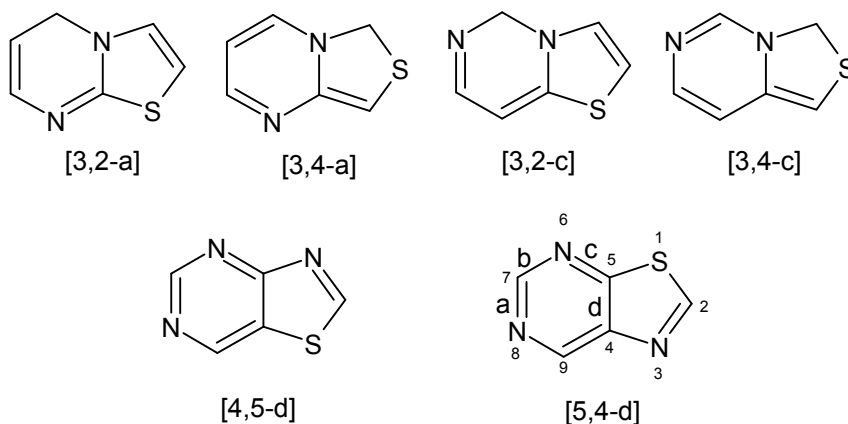
Słowa kluczowe: pochodne tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny, synteza

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

DMSO	- dimetylosulfotlenek (ang. <i>dimethylsulfoxide</i>)
TEA	- trietyloamina (ang. <i>triethylamine</i>)
DMF	- dimetyloformamid (ang. <i>dimethylformamide</i>)
HPLC	- wysokosprawna chromatografia cieczowa (ang. <i>high-performance liquid chromatography</i>)
Ar	- aryl (ang. <i>aryl</i>)
Ac	- acetyl (ang. <i>acetyl</i>)
Y	- wydajność (ang. <i>yield</i>)

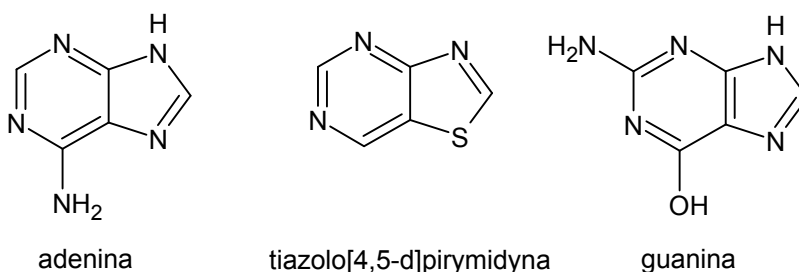
WPROWADZENIE

Tiazolopirymidyny są heterocyklicznymi związkami organicznymi zbudowanymi ze sprzężonych ze sobą pierścieni tiazolu i pirymidyny. Nie występują w związkach pochodzenia naturalnego, można je otrzymać na drodze syntezy chemicznej. Istnieje sześć izomerów strukturalnych, w zależności od wzajemnego położenia pierścieni i umiejscowienia heteroatomów azotu i siarki (Rys. 1).



Rysunek 1
Figure 1

Układ tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny jest jednym z dwóch możliwych izomerów nie zawierających mostkowego atomu azotu. Ze względu na podobieństwo budowy z imidazolopirymidyną jest postrzegany jako 7-tio analog puryn, które stanowią podstawę budowy zasad azotowych adeniny i guaniny.



Rysunek 2
Figure 2

Synteza związków chemicznych będących modyfikacją struktury naturalnych puryn i pirymidyn jest metodą otrzymywania substancji aktywnych biologicznie i jest przedmiotem zainteresowania wielu ośrodków badawczych na całym świecie. Wśród pochodnych tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny znajdują się związki o aktywności

antyproliferacyjnej, przeciwwirusowej, przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej. Wywierają wpływ na różne receptory i enzymy z czego wynika ich działanie przeciwzapalne, antydepresyjne i przeciwparkinsonowskie. Hamują też wzrost chwastów i mogą być stosowane jako pestycydy. Rezultaty badań różnorodnej aktywności biologicznej pochodnych tego izomeru zostały omówione we wcześniejszej publikacji [1].

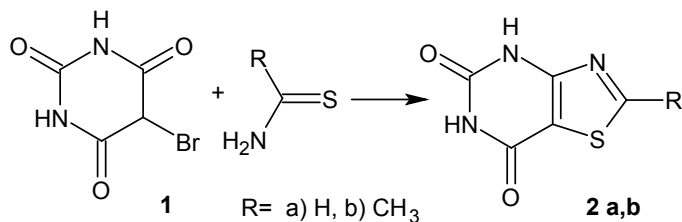
W niniejszej pracy zostaną przedstawione metody otrzymywania układu tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny, opisane dotychczas w piśmiennictwie chemicznym. Spośród obszernej literatury dotyczącej omawianego tematu wybrano przykładowe syntetyz bicyklicznego układu, grupując je w zależności od zastosowanych reagentów.

1. SYNTEZY POCHODNYCH TIAZOLO[4,5-*d*]PIRYMIDYNY

W zależności od zastosowanych substratów można je podzielić na syntetyz z pochodnych azyny (pirymidyny) oraz syntetyz z pochodnych azolu (tiazolu).

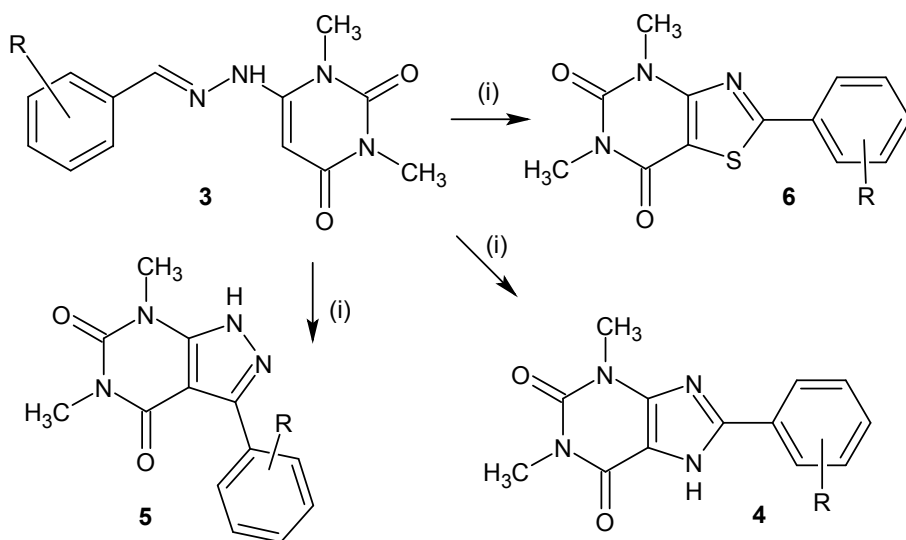
1.1. Z POCHODNYCH AZYNY

Pierwsza syntetyz pochodnych izomeru [4,5-*d*] tiazolopirymidyny została przeprowadzona przez Erlenmeyera i Furgera w 1943 r. [2]. Substratem była pochodna pirymidyny, kwas 5-bromobarbiturowy **1**. W wyniku kondensacji z tioformamidem lub tioacetamidem dobudowano do niej pierścień tiazolu. Otrzymano bicykliczny tiazolo[4,5-*d*]pirymidyno-5,7(4*H*,6*H*)-dion (**2a**) i jego 2-metylową pochodną **2b**.



Schemat 1
Scheme 1

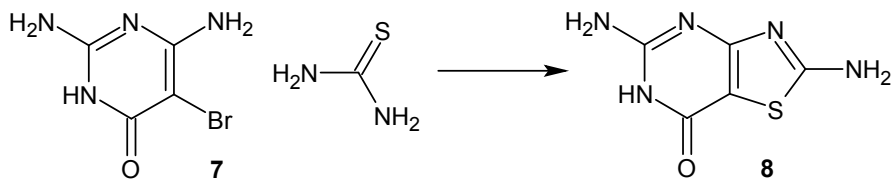
Wytworzeniem pirymidyn skondensowanych z różnymi azolami skutkowała reakcja pochodnych 6-arylidenohydrazyno-1,3-dimetylouracylu **3** z nadmiarem chlorku tionylu, przeprowadzona w suchym benzenie, w temperaturze 95°C. Puryny **4** krystalizowały w mieszaninie reakcyjnej, natomiast pirazolo[3,4-*d*]pirymidyny **5** i tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny **6** otrzymano z przesączu, w wyniku frakcjonowanej krystalizacji [3].



R = H, 4-Br, 4-Cl, 4-CH₃, 2-CH₃, (i) = SOCl₂

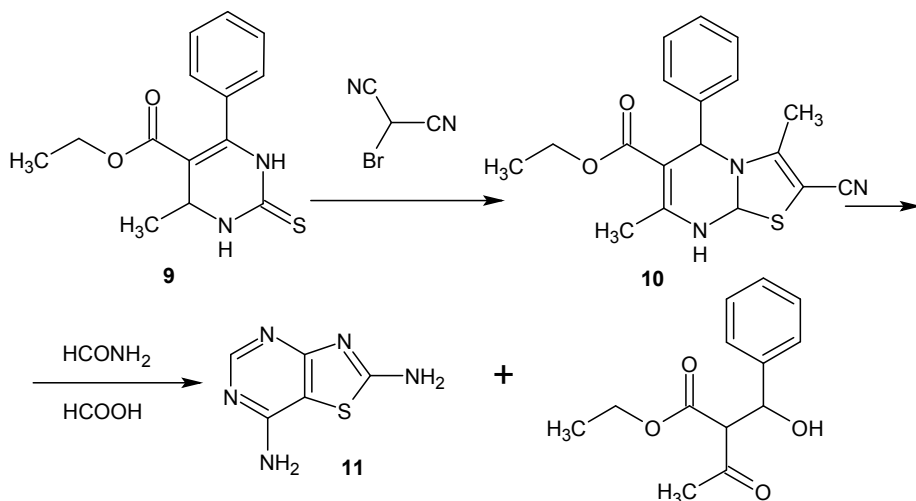
Schemat 2
Scheme 2

2,5-Diaminotiazolo[4,5-*d*]pirymidyn-7(6*H*)-on (**8**) został zsyntetyzowany z 2,6-diamino-5-bromopirymidyn-4(3*H*)-onu (**7**) w reakcji z tiomocznikiem [4].

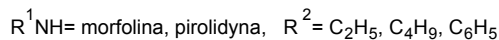
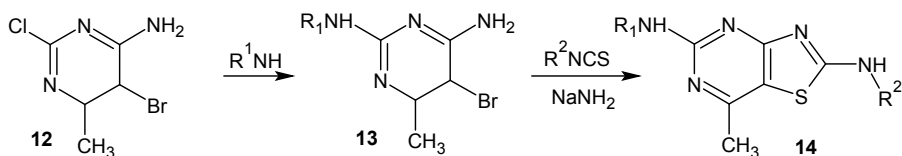


Schemat 3
Scheme 3

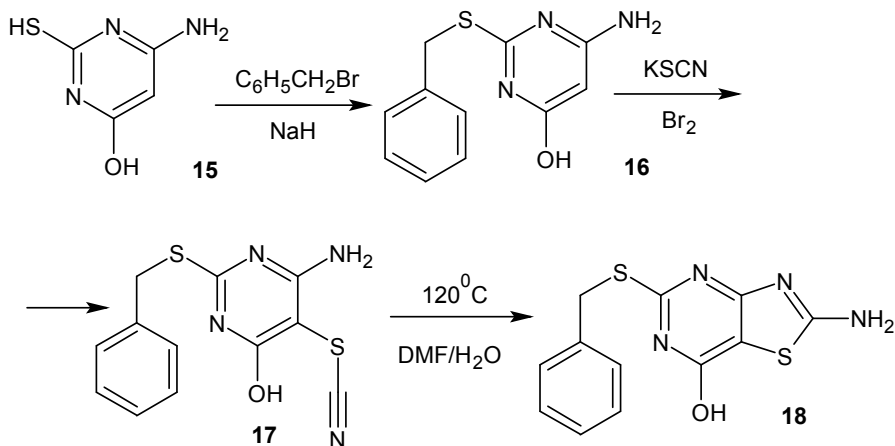
Pirymidyna **9** reagowała z bromomalonitrylem z wytworzeniem estru etylowego kwasu 3-amino-2-cyano-5-fenyl-7-metylo-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirymidyno-6-karboksylowego (**10**). Następnie, w reakcji z formamidem w obecności kwasu mrówkowego próbowano uzyskać związek tricykliczny. Jednakże, jak podają autorzy pod wpływem reagentów związek **10** uległ hydrolizie i przegrupowaniu do ketoestru oraz 2,7-diaminotiazolo[4,5-*d*]pirymidyny (**11**) [5].



4,5-Diaminopirymidyny **13** zostały otrzymane z 4-amino-5-bromo-2-chloro-6-metylopirymidyny (**12**), poprzez reakcję z cyklicznymi aminami piperidyną i morfoliną. Następnie związki **13** poddano cyklokondensacji, z różnymi izotiocyanianami w temperaturze 130°C, w obecności amidku sodowego, z wytworzeniem pochodnych tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny **14**. Wydajność reakcji cyklokondensacji wynosiła 40–65% [6].



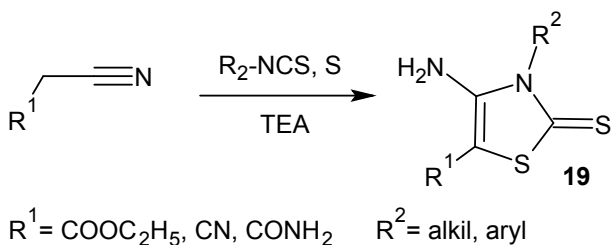
6-Amino-2-tiopirymidyn-4-ol (**15**) w reakcji z bromkiem benzylu, w obecności wodoroku sodu, uległ *S*-alkilowaniu do pochodnej **16**. W wyniku addycji elektrofilowej tiocyjanianu, w obecności bromu, utworzył się związek **17**. Podczas długotrwałego ogrzewania (27 h) w wysokiej temperaturze, w środowisku DMF/woda nastąpiła wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja pochodnej **17** z utworzeniem tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny **18**. Reakcja przebiegła ze 100% wydajnością, a otrzymany związek miał 98% czystość (analiza HPLC) [7].



Schemat 6
Scheme 6

1.2. Z POCHODNYCH AZOLU

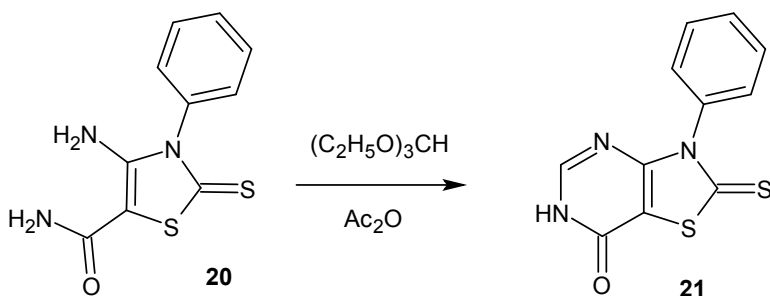
kondensacje odpowiednio podstawionych tiazoli z różnymi reagentami są najczęściej stosowaną metodą syntezy układu tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny. W latach 60. XX w. Gwald opracował sposób syntezy pochodnych tiazolu z siarki, izotiocyjanianów i nitryli z aktywną grupą metylenową [8]. Powstałe w wyniku tej reakcji pochodne kwasu 4-aminotiazolo-5-karboksyłowego **19** stanowią substrat w syntezie wielu tiazolo[4,5-*d*]pirymidyn.



Schemat 7
Scheme 7

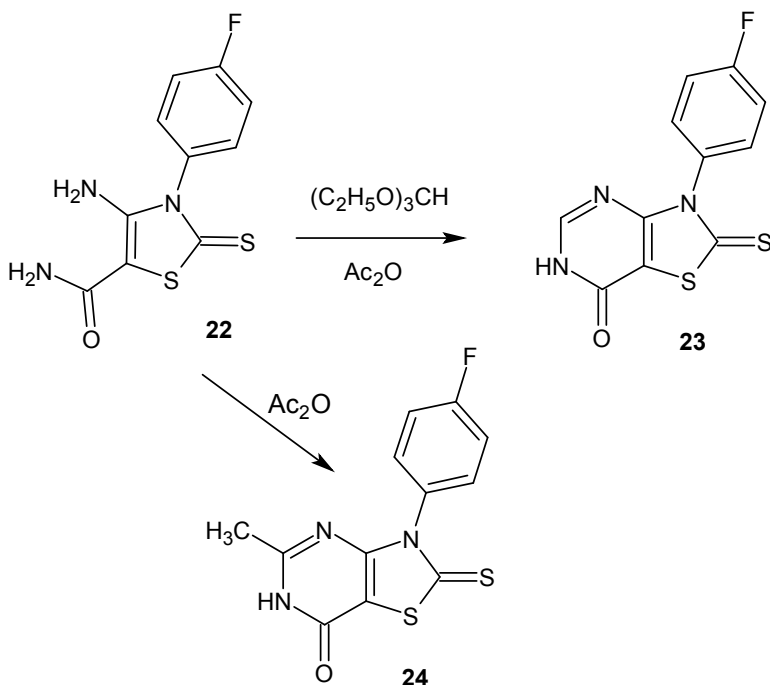
1.2.1. Kondensacje z ortomrówczanami i bezwodnikami kwasowymi

Kondensacja 4-amino-3-fenyl-2-tio-2,3-dihydro-5-karbamoilotiazolu (**20**) z mieszaniną ortomrówczanu trietylu i bezwodnika octowego prowadziła do 3-fenyl-2-tio-2,3-dihydro-7(6H)-tiazolo[4,5-*d*]pirymidyn-7(6H)-onu (**21**), z wysoką 85% wydajnością [8].



Schemat 8
Scheme 8

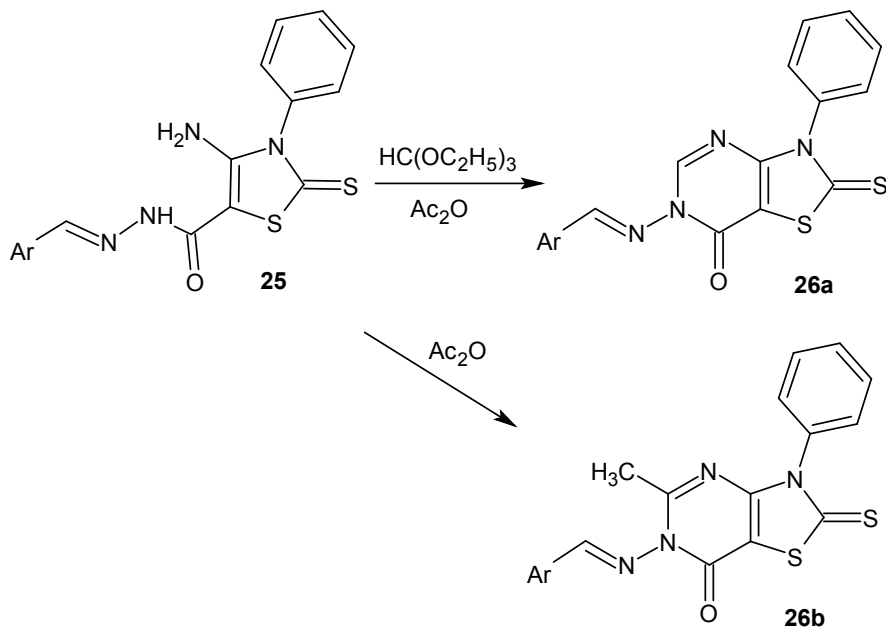
Efektom analogicznej syntezy z zastosowaniem 4-amino-3-(4-fluorofenyl)-2-tiokso-2,3-dihydro-5-karbamoilotiazolu (**22**) była pochodna **23**. Natomiast reakcja kondensacji tiazolu **22** tylko z bezwodnikiem octowym dała 5-metylotiazolo[4,5-*d*]pirymidynę **24**. Wydajność tych kondensacji była podobna, wynosiła 85 i 88% [9].



Schemat 9
Scheme 9

Hydrazydy kwasu 4-aminotiazolo-5-karboksylowego **25** reagują z tymi odczynnikami podobnie jak amidy. Tworzą się 6-arylidnohydrazydo-3-fenyl-2-tiokso-

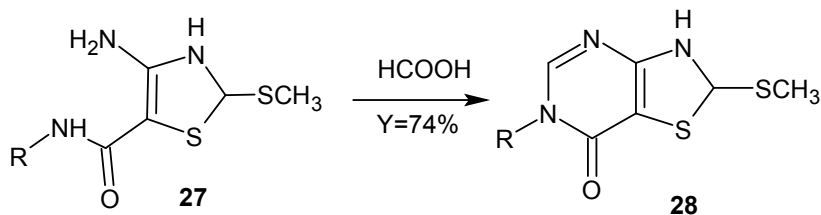
2,3-dihydrotiazolo[4,5-*d*]pirymidyn-7(6*H*)-ony **26a** oraz ich 5-metylowe pochodne **26b**. Wydajność tych reakcji jest jednak znacznie niższa i wynosi 70% [10].



Schemat 10
Scheme 10

1.2.2. Kondensacje z kwasem mrówkowym i formamidem

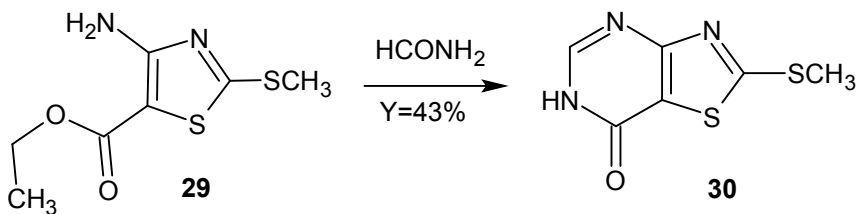
2-Metylotio-4-aminotiazolo-5-karboksamidy **27** kondensowane z kwasem mrówkowym tworzą 2-metylotiotiazolo[4,5-*d*]pirymidyn-7(6*H*)-ony **28**.



R= H, alkil, aryl

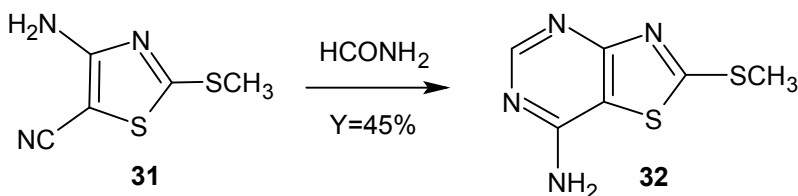
Schemat 11
Scheme 11

Ester **29** w reakcji z formamidem cyklizuje do 2-metylotiozolo[4,5-*d*]pirymidyn-7(6*H*)-onu (**30**).



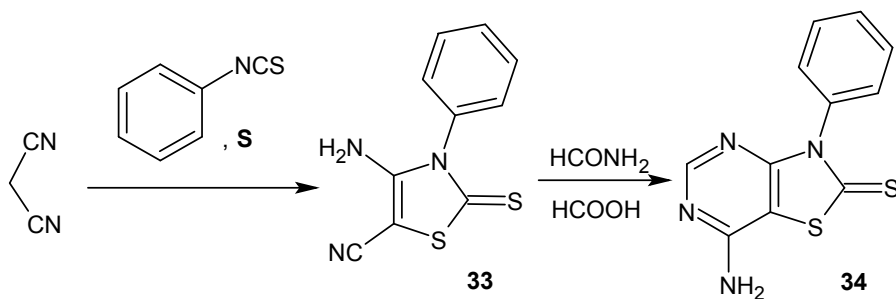
Schemat 12
Scheme 12

Natomiast kondensacja nityrylu **31** z formamidem prowadzi do powstania 7-aminopochodnej **32** [11].



Schemat 13
Scheme 13

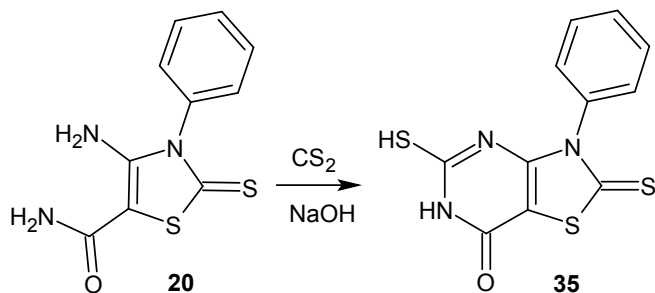
W reakcji kondensacji malononitrylu, siarki i izotiocyanianu fenylu powstaje tiazol **33**, który pod wpływem mieszaniny formamidu i kwasu mrówkowego cyklizuje z utworzeniem 7-amino-3-fenyl-2,3-dihydrothiazolo[4,5-*d*]pirymidyno-2-tionu (**34**). Wydajność reakcji wyniosła 72% [12].



Schemat 14
Scheme 14

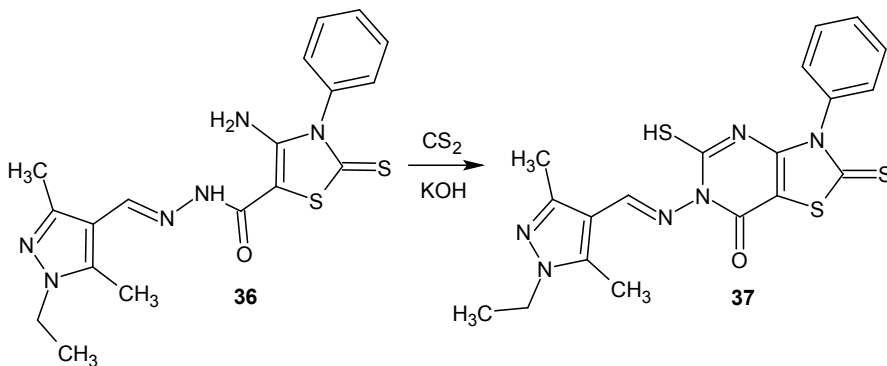
1.2.3. Kondensacje z disiarczkiem węgla, izotiocyanianami lub rodankiem potasowym

Tiazol **20** reagował z disiarczkiem węgla z utworzeniem 3-fenyl-2-tiokso-5-tiotiazolo[4,5-*d*]pirymidyn-7(6*H*)-onu (**35**). Reakcja zachodziła w temperaturze pokojowej z wydajnością 60% [13].



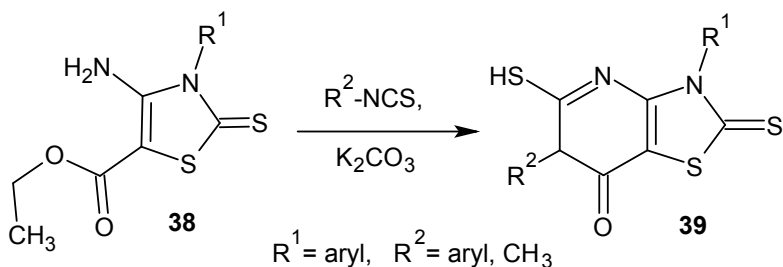
Schemat 15
Scheme 15

Kondensacja *N*-podstawionego tiazolu **36** z disiarczkiem węgla zachodziła w środowisku alkalicznym, w temperaturze pokojowej i skutkowała utworzeniem 5-tiopochnych tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny (**37**) z 72% wydajnością [14].



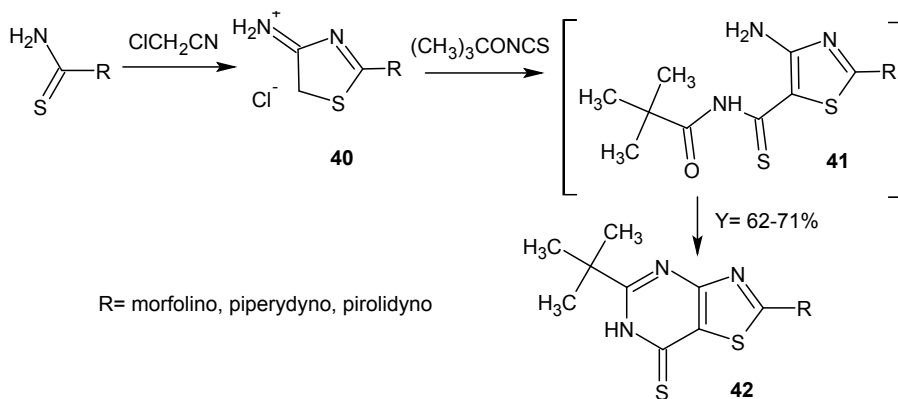
Schemat 16
Scheme 16

Estry kwasu 4-aminotiazolo-5-karboxylowego **38** reagowały z izotiocyanianami w środowisku zasadowym i podobnie jak w przypadku reakcji z disiarczkiem węgla, produktem były 5-tiopochno **39** [15, 16].



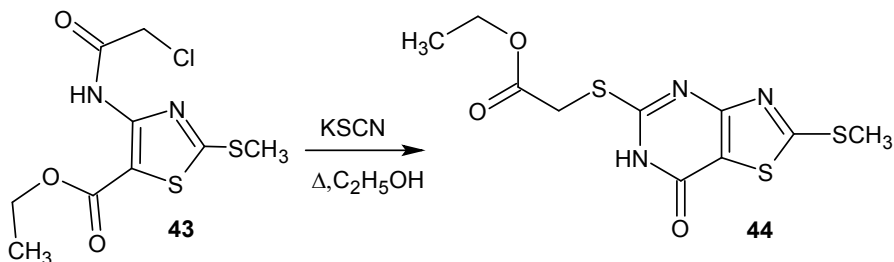
Schemat 17
Scheme 17

W reakcji in situ pochodnych tiomocznika, podstawionych morfoliną, piperidyną lub piperydyną, z chloroacetonitrylem tworzyły się odpowiednie chlorki 2-aminotiazolo-4(5H)-iminiowe **40**. Traktowane izotiocyanianem piwaloiłu przejściowo formowały piwaloiło podstawione 2,4-diaminotiazolo-5-karbotioamidy **41**. Następnie w wyniku kondensacji grupy piwaloiłowej z wolną grupą aminową przy C4 związku **41**, powstały bicykliczne 2-cykloamino-5-(*tert*-butylo)-7-tio-6,7-dihydrotiazolo[4,5-*d*]pirymidyny **42** [17].



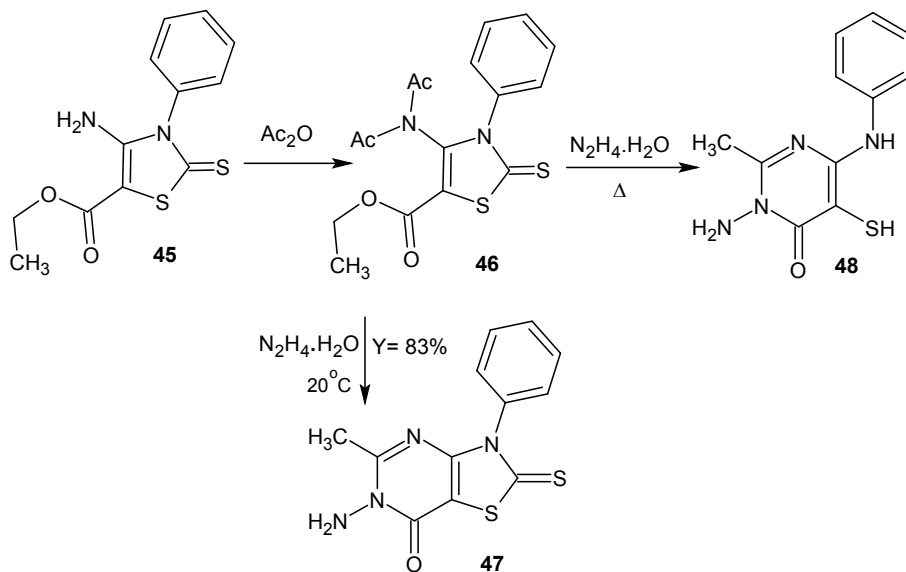
Schemat 18
Scheme 18

N-chloroacetylo pochodna tiazolu o budowie enaminokarbonyłowej **43** w reakcji z tiocyjanianem potasowym, po trzech godzinach ogrzewania w alkoholu etylowym utworzyła tiazolo[4,5-*d*]pirymidyn-7(6*H*)-on **44** [18].

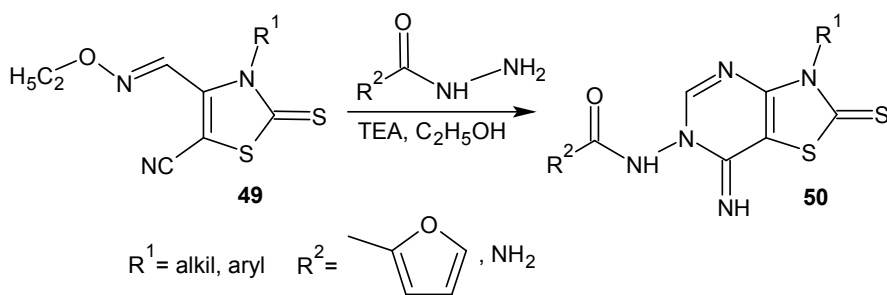
Schemat 19
Scheme 19

1.2.4. Kondensacje z hydrazyną, hydrazydami i pochodnymi mocznika

Ester etylowy kwasu 4-aminotiazolo-5-karboxyowego (**45**) reagował z wodzianem hydrazyny tworząc układ tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny. Najpierw grupa aminowa tiazolu **45** została przeprowadzona w *N,N*-diacetylową pochodną **46**, następnie w wyniku kondensacji związku **46** w łagodnych warunkach z 50% wodzianem hydrazyny powstał 6-amino-3-fenyl-5-metylo-2-tioksotiazolo[4,5-*d*]pirymidyn-7(6*H*)-on (**47**). Interesujący jest fakt, że *N*-monoacetylowa pochodna nie ulegała cyklizacji, natomiast rezultatem 30 min ogrzewania w temperaturze wrzenia pochodnej **46** z 60–80% wodzianem hydrazyny była pochodna pirymidyny **48** [19].

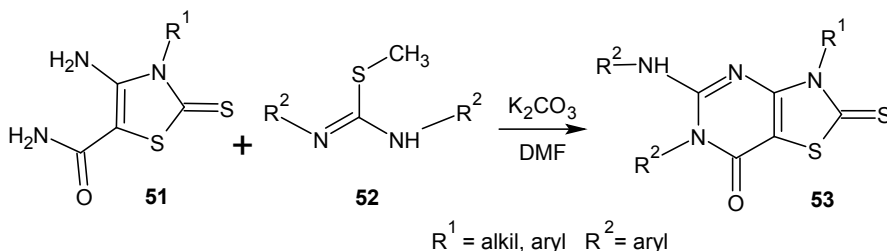
Schemat 20
Scheme 20

4-(Etoksymetyleno)amino pochodne **49** tworzą się podczas ogrzewania 4-aminotiazolo-5-karbonitryli z ortomórczanem trietylu. Związki **49** w reakcji kondensacji z równomolową ilością semikarbazydu lub hydrazynu kwasu 2-furano-karboxylogowego, w obecności TEA, cyklizują w pokojowej temperaturze do 6-*N*-acyloamino pochodnych tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny **50**. Cyklizacja pochodnych mocznikowych przebiega z wydajnością 68–90%, w przypadku furoamidów sięga nawet 96% [20].



Schemat 21
Scheme 21

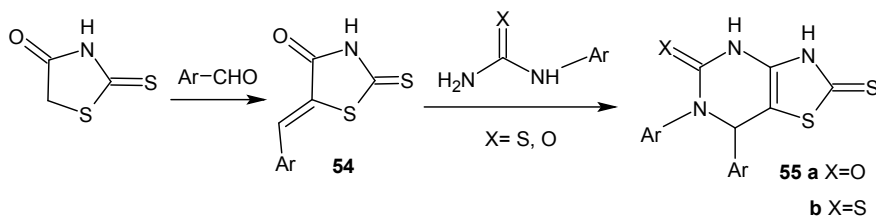
Symetrycznie podstawione pochodne *S*-metylodiariloizotiomocznika **52** kondensowane w warunkach alkalicznych z 4-amino-3-alkilo/arylo-tiazolo-5-karboxamidami **51** utworzyły 3,5,6-tripodstawione pochodne 2-tiokso-2,3-dihydrotiazolo[4,5-*d*]pirymidyn-7(6*H*)-onu **53**. Otrzymano 17 pochodnych z bardzo zróżnicowaną wydajnością 27–77% [21].



Schemat 22
Scheme 22

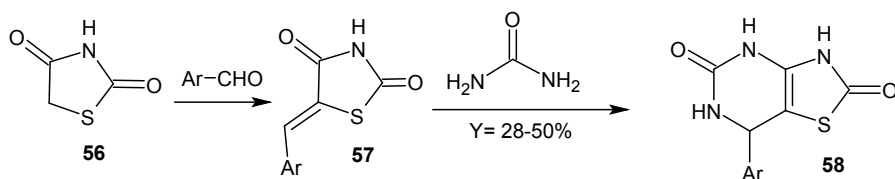
Rodanina w reakcji Knoevenagla z aldehydami aromatycznymi tworzy arylidenotiazole **54**. W wyniku cyklokondensacji z *N*-arylo mocznikiem lub *N*-arylotiomocznikiem uzyskano odpowiednio 6,7-diarylo-2-tiokso-2,3,6,7-tetrahydrotiazolo[4,5-*d*]pirymidyn-5(4*H*)-ony **55a** i 6,7-diarylo-2,5-ditiokso-2,3,4,5,6,7-heksahydrotiazolo[4,5-*d*]pirymidyny **55b**. Czas potrzebny do przeprowadzenia powyższych reakcji w reaktorze mikrofalowym wyniósł od 2 do 5 minut, w metodzie konwencjonalnej reagenty ogrzewano w temperaturze wrzenia od 1 do 6 godzin.

Autorzy, niestety nie porównali wydajności poszczególnych reakcji prowadzonych metodą konwencjonalną i w reaktorze MW, podając tylko wartości skrajne 22–72% i 25–87% [22].



Schemat 23
Scheme 23

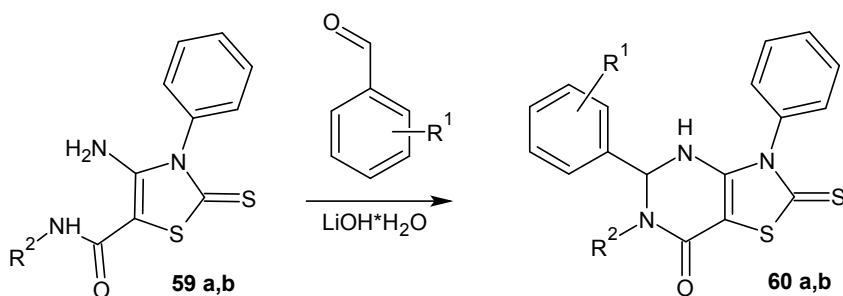
W podobnym w swej strukturze do rodaniny tiazolidyno-2,4-dionie (**56**), aktywna grupa metylenowa również ulega reakcji Knoevenagla z aldehydami aromatycznymi. Utworzone 5-arylidentiazolidyno-2,4-diony **57** w reakcji z mocznikiem cykliczują w środowisku kwaśnym, do 7-arylotiazolopirymidyny **58** [23].



Schemat 24
Scheme 24

1.2.5. Kondensacje z aldehydami aromatycznymi i chlorkami kwasowymi

Aminoamidowe pochodne tiazolu **59a** ogrzewane w temperaturze wrzenia z aldehydami aromatycznymi ulegały cyklocondensacji z wytworzeniem 4-arylo pochodnych tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny **60a**. Nadmiar aldehydu stanowił medium reakcyjne, jako zasadowy katalizator zastosowano jednowodny wodorotlenek litu. Otrzymano też 4,6-dipodstawione pochodne tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny **60b**, poddając alkilo/aryloamidy **59b** reakcji z aldehydami aromatycznym, przy zachowaniu analogicznych warunków reakcji. Reakcje przebiegały z wydajnością 54–70% [24].

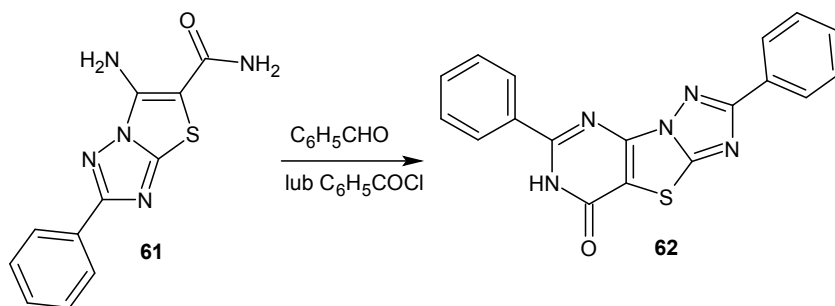


R¹ = o-Cl, p-Cl, p-F, o-OCH₃ **59 a**, **60 a** R² = H **59 b**, **60 b** R² = CH₃, C₆H₅, CH₂C₆H₅

Schemat 25

Scheme 25

Kondensacja 5-amino-2-fenyl[1,3-tiazolo][3,2-*d*][1,2,4]triazolo-6-karboksamidu **61** z benzaldehydem, w obecności niewielkiej ilości piperydyny prowadziła do utworzenia 2,6-difenyl[1,2,4]triazolo[2,3':3,2][1,3]tiazolo[4,5-*d*]pirymidyn-8(7*H*)-onu **62**. Związek **62** powstał również poprzez działanie na aminoamid **61** chlorkiem benzoilu. Wydajność obydwu kondensacji była podobna i wynosiła odpowiednio 40 i 46% [25].



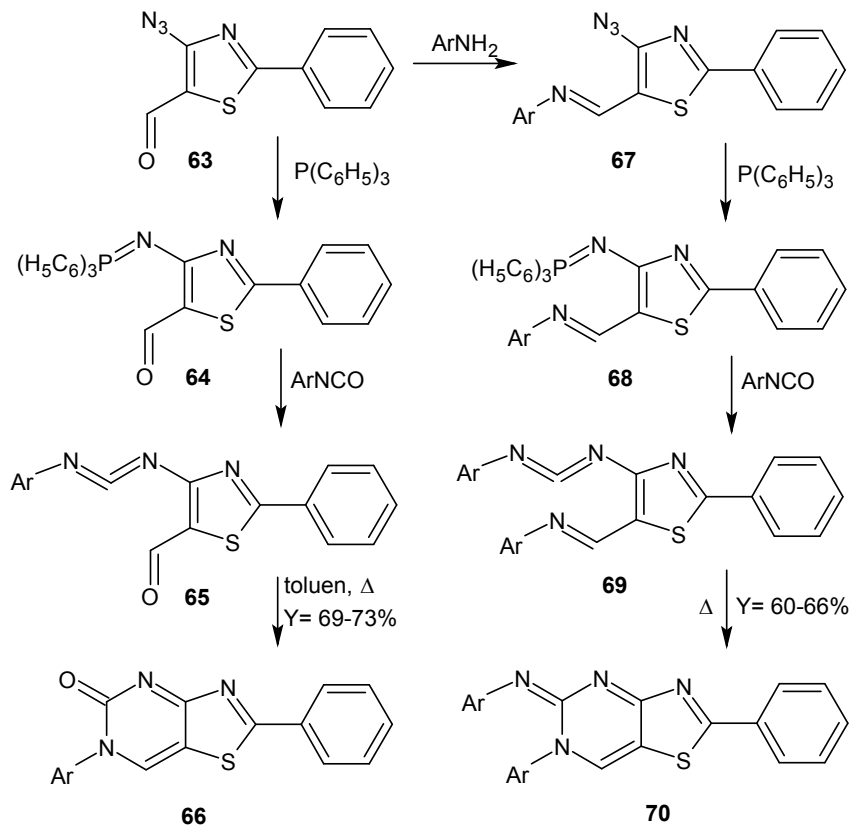
Schemat 26

Scheme 26

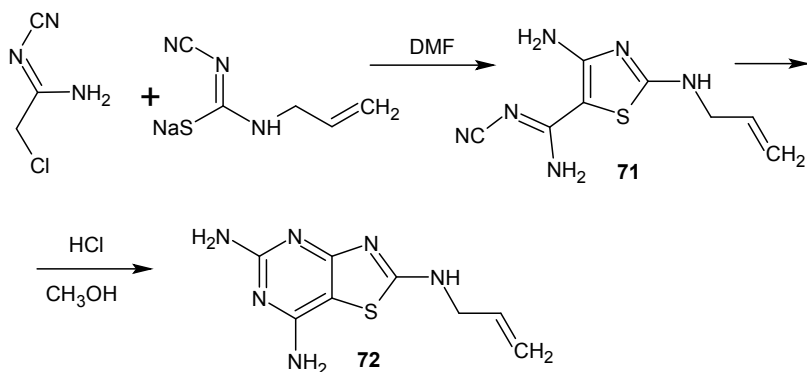
1.2.6. Inne reakcje otrzymywania tiazolo[4,5-*d*]pirymidyn

4-Azydo-3-fenylotiazolo-5-karbaldehyd **63** poddano reakcji z trifenylofosfiną. Powstały iminofosforan **64** reagował, zgodnie z mechanizmem reakcji aza-Wittiga, z izocyjanianami aryłowymi tworząc wysoce reaktywne karbodiimidy **65**. Podczas ogrzewania w toluenie, w temperaturze wrzenia karbodiimidy **65** uległy reakcji elektrocyklicznej i w wyniku przegrupowania Dimrotha powstały 6-arylo-2-fenylotiazolo[4,5-*d*]pirymidyn-5(6*H*)-ony **66**. 4-Azydo-3-fenylotiazolo-5-karbaldehyd **63** potraktowano także aromatycznymi aminami, a powstałe zasady

Schiffa **67** poddano reakcji z tryfenylofosfiną. Utworzone iminifosforany **68** poddano reakcji aza-Wittiga z izocyjanianami aryłowymi, w temperaturze pokojowej. Po odparowaniu rozpuszczalnika ogrzano powstałe karbodiimidy **69** powyżej temperatury topnienia, nastąpiła reakcja elektrocykliczna z wytworzeniem dwupierścieniowych pochodnych **70** [26].

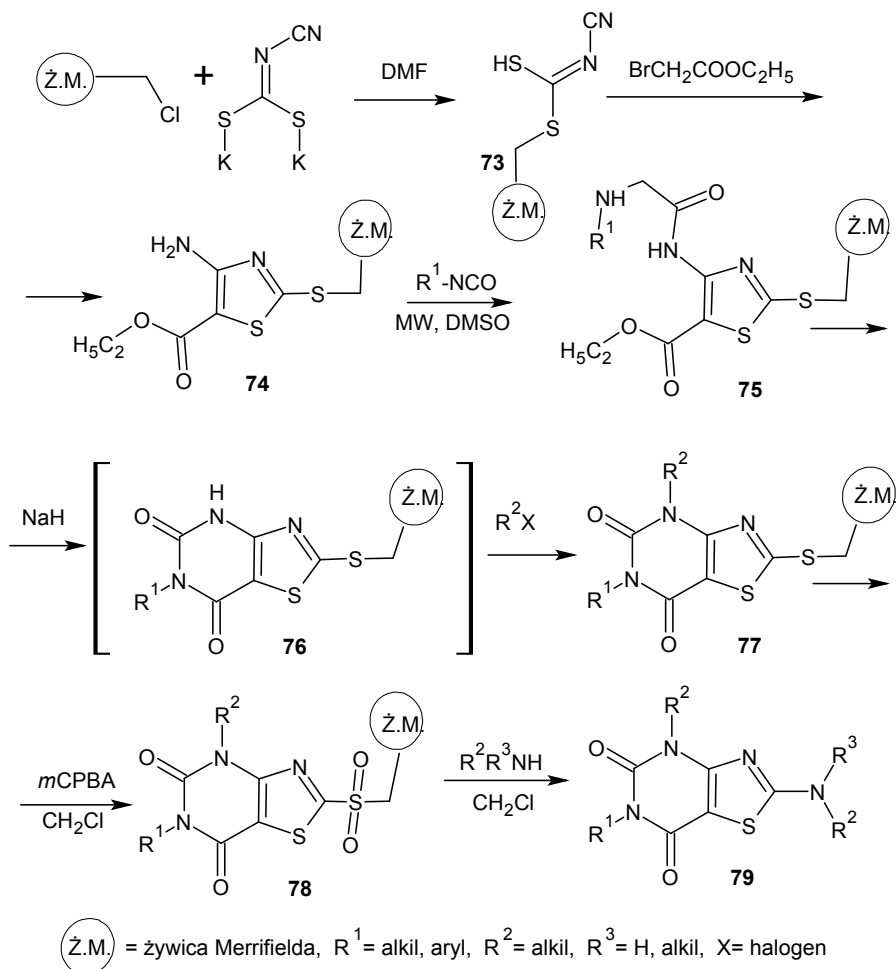


2-Chloro-*N*-cyanoacetamidyna w kondensacji z solą sodową 1-allilo-3-cyjanomocznika utworzyła w pokojowej temperaturze 2-(alliloamino)-4-amino-*N*-cyjanotiazolo-5-karkoksamidynę (**71**). Związek **71** w kwaśnym środowisku uległ wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji. W wyniku zamknięcia pierścienia diaminopirymidynowego, z wysoką 78% wydajnością powstała 2-(alliloamino)-5,7-diaminotiazolo[4,5-*d*]pirymidyna (**72**) [27].



Schemat 28
Scheme 28

Synteza w fazie stałej, z wykorzystaniem nośnika, żywicy Merrifielda prowadzi do 2,4,6-tripodstawionych pochodnych tiazolo[4,5-*d*]pirymidyno-5,7-dionu **79**. W pierwszym etapie nośnik łączył się z cyjanodiimidowęglanem dipotasowym i tworzył pochodną **73**, z której w reakcji z bromooctanem etylu powstał, związany z żywicą Merrifielda tiazoloaminoester **74**. Żywica aminoestrowa **74**, po spęcznieniu w DMSO została poddana promieniowaniu mikrofalowemu i grupa aminowa tiazolu reagowała z izocyjanianem. Powstała pochodna mocznika **75** cyklizowała w obecności wodoru sodowego do 6-podstawionych tiazolo[4,5-*d*]pirymidyno-5,7-dionów **76**. Alkilowanie ich halogenkiem alkilowym prowadziło do 4,6-dipodstawionych pochodnych **77**. Po utlenieniu sulfidu **77** kwasem *m*-chloronadtlenobenzoesowym (mCPBA) do sulfonu **78** nastąpiła końcowa substytucja aminami, z jednoczesnym odłączeniem od podłoża stałego produktu reakcji 2,4,6-tripodstawionej pochodnej tiazolo[4,5-*d*]pirymidyno-5,7-dionu **79**. Ogólna wydajność tej wieloetapowej syntezy wyniosła od 10 do 30% [28].



Schemat 29
Scheme 29

PODSUMOWANIE

Tiazolo[4,5-*d*]pirymidyny to heterocykliczne, dwupierścieniowe układy skondensowane, w których pierścień pirymidynowy jest skondensowany z pierścieniem tiazolu. Można je otrzymać w wyniku kondensacji pochodnych pirymidyny poprzez cyklizację sprzężonego z nim pierścienia tiazolowego w reakcji z tioamidami [2], chlorkiem tionylu [3], tiomocznikiem [4], bromomalononitrylem [5], izotiocyjanianami [6] lub pod wpływem temperatury [7]. Innym sposobem jest rozpoczęcie syntezy od otrzymania odpowiednio podstawionych pochodnych tiazolu i poddania ich kondensacji z różnymi reagentami. Pierścień pirymidynowy cyklizuje

w reakcji z ortoestrami [8,9], bezwodnikiem octowym [10, 11], pochodnymi kwasu mrówkowego [11, 12], disiarczkiem węgla [13, 14], izotiocyanianami [15–18], pochodnymi hydrazyny i mocznika [19–23], aldehydami aromatycznymi i chlorkami kwasowymi [24, 25] oraz pod wpływem wysokiej temperatury lub kwaśnego środowiska [26, 27]. Opracowano też syntezę na nośnikach żywicznych przeprowadzoną w fazie stałej [28].

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] L. Becan, *Wiad. Chem.*, 2013, **11–12**, 1051.
- [2] H. Erlenmeyer, H.P. Furger, *Helv. Chim. Acta*, 1943, **26**, 366.
- [3] M. Ichiba, K. Senga, *J. Heterocycl. Chem.*, 1985, **22**, 381.
- [4] J.C. Sircar, M.J. Suto, M.E. Scott, M.K. Dong, R.B. Gilbersten, *J. Med. Chem.*, 1986, **29**, 1804.
- [5] S.M. Sherif, M.M. Youssef, K.M. Mobarak, A.-S.M. Abdel-Fattah, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 9561.
- [6] M. Bakavoli, M. Nikopour, M. Rahimizadeh, *J. Heterocycl. Chem.*, 2006, **43**, 1327.
- [7] S. Karlström, G. Nordval, D. Sohn, A. Hettman, D. Turek, K. Åhlin, A. Kers, M. Claesson et al., *J. Med. Chem.*, 2013, **56**, 3177.
- [8] K. Gewald, *Journal für praktische Chemie*, 1966, **32**, 26.
- [9] H.T.Y. Fahmy, S.A.F. Rostom, M.N. Saudi, J.K. Zjawiony, D.J. Robins, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 2003, **336**, 216.
- [10] S.M. Rida, N.S. Habib, E.A.M. Badawey, H.T.Y. Fahmy, H.A. Ghozlan, *Pharmazie*, 1996, **51**, 927.
- [11] D. Wobig, *Liebigs Ann. Chem.*, 1989, **4**, 409.
- [12] F. Azam, I.A. Alkskas, M.A. Ahmed, *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, **44**, 3889.
- [13] N.S. Habib, S.M. Rida, E.A.M. Badawey, H.T.Y. Fahmy, *Monatshefte für Chemie*, 1996, **127**, 1203.
- [14] H.T.Y. Fahmy, S.A.F. Rostom, A.A. Bekhit, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 2002, **5**, 213.
- [15] E.A.M. Badawey, S.M. Rida, A.A. Hazza, H.T.Y. Fahmy, Y.M. Gohar, *Eur. J. Med. Chem.*, 1993, **28**, 91.
- [16] H. Urgan, A. Balkan, M. Özalp, *Arzneim.-Forsch./Drug Res*, 2000, **50**, 1115.
- [17] C. Hahnemann, H. Hartmann, *Helv. Chim. Acta*, 2003, **86**, 1949.
- [18] M. Gruner, M. Rehwald, K. Eckert, K. Gewald, *Heterocycles*, 2000, **53**, 2363.
- [19] K. Gewald, U. Hain, R. Schindler, *Monatshefte für Chemie*, 1994, **125**, 1129.
- [20] P.M. Luthra, C.B. Mishra, P.K. Jha, S.K. Barodia, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, **20**, 1214.
- [21] M. Chhabria, I. Rathod, K. Vala, P. Patel, *Med. Chem. Res.*, 2011, **20**, 1450.
- [22] V.V. Dabholkoar, S.S. Ahmed, *Indian J. Chem.*, 2004, **43B**, 2646.
- [23] J.D. Akbari, K.B. Mehta, S.J. Pathak, H.S. Joshi, *Indian J. Chem.*, 2008, **47B**, 477.
- [24] L. Becan, E. Wagner, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 2008, **58**, 521.
- [25] H.A. H. El-Sherief, Z.A. Hozien, A.F.M. El-Mahdy, A.A. O. Sarhan, *ARKIVOC*, 2011, **10**, 71.
- [26] P. Molina, A. Arques, M.V. Vinader, J. Becher, K. Brondum, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 4654.
- [27] V.A. Artyomov, L.A. Rodinowskaya, A.M. Shestopalov, V.P. Litvinov, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 1011.
- [28] T. Lee, J.H. Park, D.H. Lee, Y.D. Gong, *J. Comb. Chem.*, 2009, **11**, 495.

**NATURALNE HYDROKSY- I CHLOROLAKTONY
TERPENOIDOWE – ICH WYSTĘPOWANIE
I WŁAŚCIWOŚCI**

**NATURAL TERPENOID HYDROXY-
AND CHLOROLACTONES – THEIR OCCURRENCE
AND PROPERTIES**

**Małgorzata Grabarczyk*, Katarzyna Wińska,
Wanda Mączka**

*Katedra Chemii,
Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu,
ul. Norwida 25, 50-375 Wrocław
e-mail: magrab@onet.pl

Abstract

Wprowadzenie

1. Laktony monoterprenoidowe
2. Laktony seskwiterpenoidowe
3. Laktony zawierające atom chloru

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane



tonów przy użyciu grzybów strzępkowych (głównie z rodzaju *Fusarium*).

Dr Małgorzata Grabarczyk w roku 1989 ukończyła chemię na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Od 1995 roku pracuje w Katedrze Chemii Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu. W 2003 roku obroniła pracę doktorską w dziedzinie chemii organicznej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. W pracy badawczej zajmuje się syntezą laktonów terpenoidowych (głównie chlorowco- i hydrok-sypochnych) z układem metylo-, dimetylo- i trimetylo-cykloheksanu oraz biotransformacjami chlorowcolak-



wych, biokataliza.

Dr inż. Katarzyna Wińska w roku 1999 ukończyła studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Wrocławskiej. Tytuł doktora nauk chemicznych uzyskała w 2008 roku. W 2011 roku otrzymała wyróżnienie w konkursie „Wynalazczyni 2011” organizowanym przez Naczelną Organizację Techniczną, Urząd Patentowy RP, Stowarzyszenie Polskich Wynalazców i Racjonalizatorów oraz redakcję „Przeglądu Technicznego”. Obecnie jest adiunktem w Katedrze Chemii na Wydziale Nauk o Żywności Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu. Specjalność – synteza organiczna, chemia związków zapachowych, biokataliza.



Dr inż. Wanda Mączka w roku 1999 ukończyła Wydział Chemiczny Politechniki Wrocławskiej. Stopień doktora nauk biologicznych, specjalność – biotechnologia uzyskała w 2003 roku. Jest adiunktem w Katedrze Chemii na wydziale Nauk o Żywności Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu. Specjalność – biokataliza, aktywność biologiczna związków organicznych.

ABSTRACT

The world around us is composed of a variety of organic compounds that form the animal and plant species. One of the larger groups amongst them are terpenoid compounds, either the structurally simplest monoterpenoids, or sesquiterpenoids containing several atoms or even di- and triterpenoids composed of several carbon atoms. Many of these compounds contain lactone moiety in their structure [1–27]. Equally often, a component of their structure is a hydroxyl group [1–23]. Sometimes, the structural element can also be a halogen atom [24–27]. Many of the hydroxylactones exhibit interesting biological properties, such as antimicrobial (Fig. 1, 2, 12, 13), [2, 3, 19, 21], cytotoxic (Fig. 4, 6, 8), [8, 12, 14], anti-inflammatory (Fig. 1, 4, 11, 14), [3, 9, 18, 22], anti-fungal (112 Fig. 13), [19, 21] or liver protection (Fig. 4, 9) [8, 15]. Some of these compounds also exist as flavoring or taste agents in food (Fig. 3, 10), [7, 16], inhibitors of overproduction nitrogen sulfide (5, 6, 11), [10, 12, 18] or pesticides (Fig. 2, 13), [6, 20]. Hydroxylactones are usually isolated from plants, in many cases, those that are used in traditional folk medicine (Fig. 1, 4, 6, 7, 9, 11, 14, 15, 17), [1, 3, 8, 9, 12, 13, 15, 18, 22, 23, 25, 26], and sometimes from the other organisms, such as microorganisms or fungi (Fig. 2, 5), [6, 10]. Lactones that contain a chlorine atom in their structure, in addition to or instead of the hydroxy group usually have cytotoxic properties (16, 17), [15, 25, 27]. They are found in both land-based plants, mainly belonging to the family Asteraceae (Fig. 17) [25–27] as well as in marine organisms (Fig. 16), [24], in which the presence of chlorine atoms can be a result of the presence of salt (chloride) in seawater. The following article presents an overview of the various sources from which hydroxylactones and chlorolactones were isolated and also biological properties of these compounds.

Keywords: hydroxylactones, chlorolactones, biological activity

Słowa kluczowe: hydroksylaktony, chlorolaktony, aktywność biologiczna

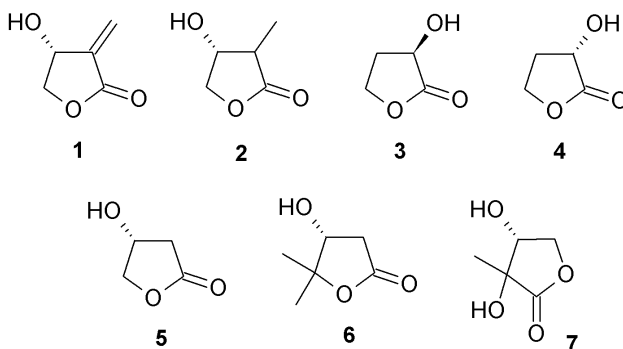
WPROWADZENIE

W otaczającym nas świecie istot żywych często możemy spotkać związki terpenoidowe, poczynając od najprostszych strukturalnie monoterpenuoidów, poprzez zawierające po kilkanaście atomów seskwiterpenoidy, aż po zbudowane z kilkudziesięciu atomów węgla di- i triterpenoidy. Wiele z nich zawiera w swojej strukturze ugrupowanie laktonowe. Równie często składnikiem ich struktury bywa grupa hydroksylowa. Zarówno rośliny jak i zwierzęta są zdolne do produkowania wielu metabolitów wtórnych, wśród których laktony stanowią znaczącą grupę. Badania prowadzone nad roślinami używanymi od lat w medycynie ludowej w różnych regionach świata dowodzą, że w roślinach tych występuje wiele związków, w tym również laktonów o interesujących właściwościach biologicznych. Jednak nie tylko rośliny są źródłem tych związków, również w organizmach zwierząt, zarówno lądowych jak i morskich znajdują się laktony. Co ciekawe w przypadku organizmów morskich nierzadko w cząsteczkach laktonów oprócz grup hydroksylowych możemy również znaleźć atomy chloru, wbudowane zapewne z powodu obecności soli (chlorków) obecnych w wodzie morskiej.

1. LAKTONY MONOTERPENOIDOWE

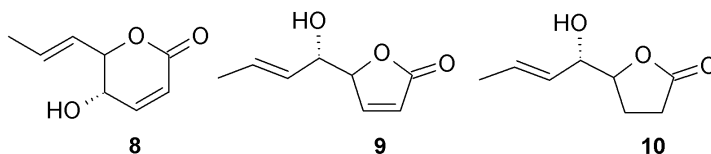
Najprostszymi przedstawicielami laktonów monoterpenuoidowych są butyrolaktony. Dwa związki należące do tej grupy: (+)-tulipalin B (**1**) i (2*R*,3*R*)-3-hydrokso-2-metylobutyrolakton (**2**) (Rys. 1) wyizolowano z nadziemnych części *Artabotrys hexapetalus*, krzewu rosnącego w południowej części Chin stosowanego w medycynie ludowej jako środek przeciw malarii i gruźlicy [1]. Tulipalin B (**1**) i jego analogi **3**, **4** i **5** (Rys. 1), znaleziono również w *Spiraea thunbergii* Sieb., krzewie występującym w Azji wschodniej. Stwierdzono, że związek **1** wykazuje aktywność antybakteryjną wobec *Escherichia coli*. Za tą aktywność odpowiada co prawda w dużej mierze ugrupowanie metylenowe, ale grupa hydroksylowa również obecna w cząsteczce, wpływa na zwiększenie aktywności związku [2].

Dwa inne butyrolaktony, związki **6** i **7** (Rys. 1) znaleziono w anafalisie perłowym (*Anaphalis margaritacea*), bylinie rozpowszechnionej w Ameryce Północnej. Roślina ta jest używana przez rdzenną ludność jako lek roślinny przy przeziębieniu i problemach z oddychaniem, jak również środek przeciwgorączkowy i przeciwreumatyczny [3].



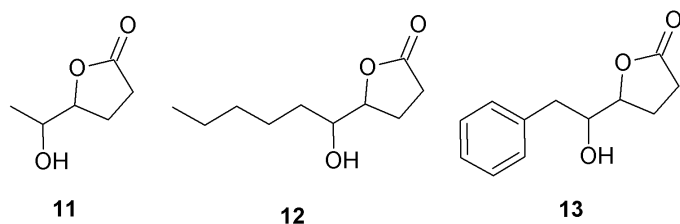
Rysunek 1. Butyrolaktony
Figure 1. Butyrolactones

Kolejnym źródłem laktonów okazały się mikroorganizmy z kultury *Nigrospora sacchari*, zdolne do produkowania związków będących potencjalnymi herbicydami. Cecha ta jest ważna, ponieważ częstym problemem występującym wśród dziko rosnących roślin są choroby liści wywoływane przez toksyczne grzyby i bakterie. Poszukiwania nowych fitotoksyn doprowadziły do odkrycia, że jedna z kultur *Nigrospora sacchari* wykazuje znaczącą aktywność chwastobójczą wobec roślin. Odpowiedzialnym za to związkiem okazał się fomalakton **8** oraz w mniejszym stopniu związki **9** i **10** (Rys. 2) [4]. Fomalakton **8** został wyizolowany wcześniej z *Phoma* sp. jako czynnik bakteriobójczy [5]. Zidentyfikowano go również jako owadobójczy metabolit produkowany przez kilka szczepów *Hirsutella thompsonii* var. *synnematos*, będących owadobójczymi grzybami robaków jabłkowych [6].



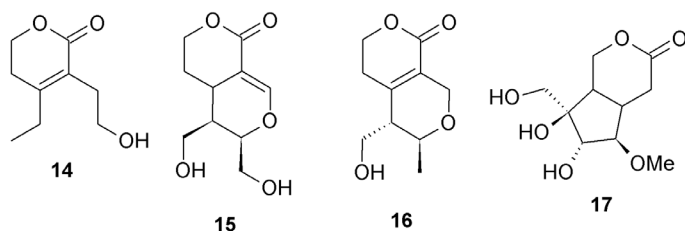
Rysunek 2. Naturalne herbicydy
Figure 2. Natural herbicides

Innymi przykładami naturalnie występujących γ -laktonów są: solerol (**11**), czynnik L (**12**) i związek **13** (Rys. 3). Pierwszy z nich występuje winach i sherry, a także w owocach takich jak: nektaryny, figi i daktyle. Czynnik L zidentyfikowano w kulturze *Streptomyces griseus*, poddanej fermentacji celem produkcji antybiotyku. Z kolei związek **13** wytwarzany jest przez bakterie *Erwinia quercina*, będące czynnikiem sprawczym chorób dębów w Kalifornii [7].



Rysunek 3. Laktony produkowane przez bakterie
Figure 3. The lactones produced by bacteria

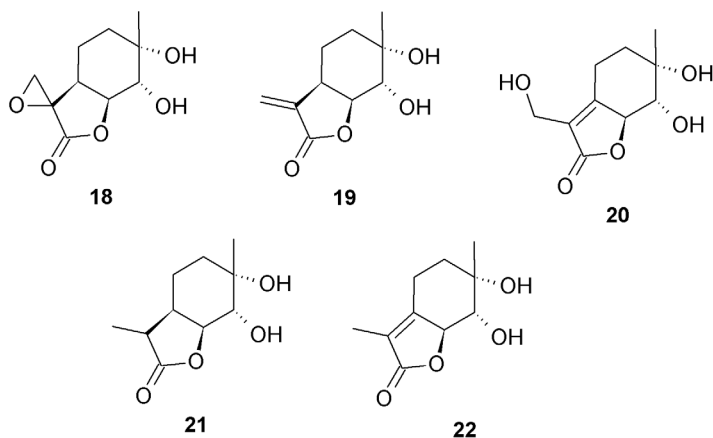
Jeden monocykliczny i dwa bicykliczne δ -laktony – swermakrolaktony A–C (**14–16**) (Rys. 4) wyizolowano z *Swertia macrosperma*, ziola należącego do rodziny *Gentianaceae*, rosnącego w Tybecie i Chinach, które jest stosowane w leczeniu zapalenia wątroby. Badania wykazały, że związek **14** wykazuje niewielką aktywność hamującą wobec linii komórkowej HepG2 (rak wątrobowokomórkowy) [8]. W innej chińskiej roślinie zwanej *Buddleja asiatica* (Bai-Yu-Wei) znaleziono δ -lakton bud-dlin (**17**) (Rys. 4), mający w swojej strukturze aż trzy grupy hydroksylowe. Korzenie, łodygi i liście tej rośliny wykorzystywane są w tradycyjnej medycynie chińskiej w leczeniu gorączki, biegunki, bólów stawowych i reumatyzmu [9].



Rysunek 4. δ -Laktony z chińskich roślin leczniczych
Figure 4. δ -Lactones from Chinese medicinal plants

Prowadzone przez chińskich naukowców poszukiwania związków będących inhibitorami nadprodukcji tlenu azotu doprowadziły do odkrycia kilku laktonów monoterpenuidowych (**18–22**) (Rys. 5) w boczniaku czapczkowatym (*Pleurotus cornucopiae*). Grzyb ten jest znanym inhibitorem nadprodukcji tlenu azotu (NO). Tlenek azotu produkowany w normalnych warunkach z L-argininy jest ważną komórkową cząsteczką sygnalizacyjną, uczestniczącą w wielu procesach zarówno fizjologicznych. Jednakże w stanach patofizjologicznych pojawiają się makrofagi wywołujące stany zapalne w organizmie, co automatycznie zwiększa produkcję tlenu azotu. Związki **18–22** były testowane na aktywność hamującą produkcję tlenu azotu wytwarzanego przez makrofaga RAW 264.7 oraz aktywność antynowotworową względem linii komórkowych HeLa (rak szyjki macicy) i HepG2 9 (rak wątrobowokomórkowy). Stwierdzono, że badane laktony wykazują średnią aktywność hamującą produkcję tlenu azotu przez makrofagi, są natomiast nieaktywne

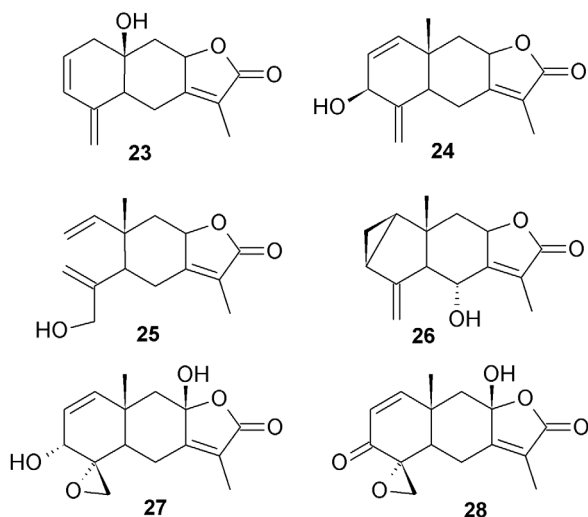
wobec komórek nowotworowych. Należy w tym miejscu zauważyć, że związek **18** ma bardzo rzadko ciekawą strukturę, a mianowicie ma on pierścień epoksydowy połączony z pierścieniem laktonowym [10].



Rysunek 5. Laktony wytwarzane przez boczniaka czapeczkowatego
Figure 5. Lactones produced by *Pleurotus cornucopiae*

2. LAKTONY SESKWITERPENOIDOWE

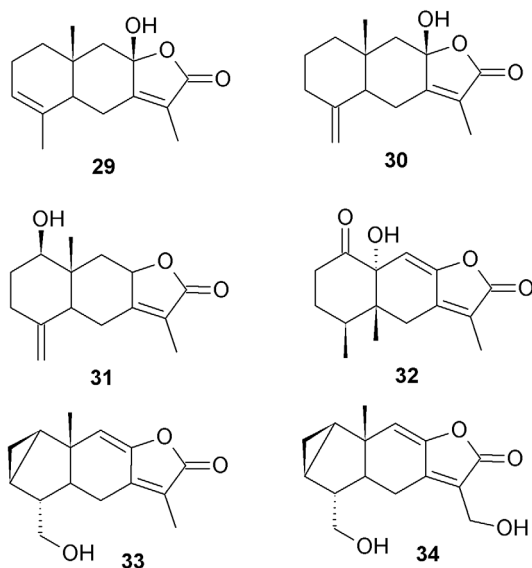
Laktony linderolidy (**23–28**) (Rys. 6) znaleziono w korzeniach wiecznie zielonego krzewu *Lindera strychnifolia* z rodziny wawrzynowatych rosnącego w południowo-zachodniej Japonii. Roślina ta znana jest również w Chinach, gdzie zyskała sobie miano eliksiru życia. Jej korzenie są stosowane jako tradycyjnej medycynie ludowej w leczeniu problemów z nerkami. Poszukiwania związków zawartych w tej rośliny doprowadziły do odkrycia wielu rozmaitych związków, w tym linderolidu G (**23**). Okazało się, że związek ten wykazuje aktywność cytotoksyczną wobec komórek gwiazdzistych wątroby HSC-T6 [11]. Dalsze badania wykazały, że metanolowy ekstrakt z korzeni *Lindera strychnifolia* wykazuje zdolność do hamowania produkcji tlenu azotu. Jako materiał testowy do przebadania związków wyizolowanych z korzeni tej rośliny wybrano hodowane *in vitro* komórki makrofaga RAW 264.7. Stwierdzono, że linderolidy E-F (**24, 25**) oraz strychnilakton (**26**) wywołują inhibicję NO, podczas gdy linderolidy A (**27**) i B (**28**) zawierające grupę hydroksylową w pozycji 8 nie wykazują tej aktywności. Oznacza to, że położenie grupy OH ma wpływ na aktywność hamującą produkcję tlenu azotu, a mianowicie im dalej od pierścienia laktonowego znajduje się grupa hydroksylowa tym lepiej. Spośród przetestowanych związków największą aktywność wykazywał linderolid E (**24**), ale autorzy stwierdzili, że wynik ten jest fałszywie dodatni ze względu na jego silne właściwości cytotoksyczne, nie obserwowane w przypadku pozostałych linderolidów [12].



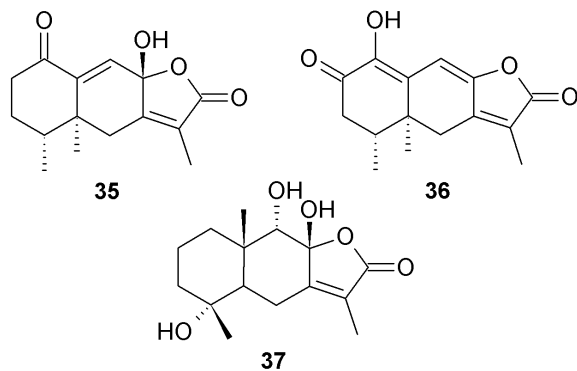
Rysunek 6. Linderolidy
Figure 6. Linderolides

Poszukiwania bioaktywnych substancji w roślinie *Chloranthus japonicus* doprowadziły do znalezienia kilka hydroksylaktonów: chlojaponilaktonu (**29**), atraktylenolidu III (**30**), neolitakumonu B (**31**), 10 α -hydroksy-1-oxoeremofilo-7(11),8(9)-dien-8,12-olidu (**32**), szizukanolidu C (**33**) i szizukanolidu H (**34**) (Rys. 7). *Chloranthus japonicus* rosnący we Wschodniej Azji używany jest przez miejscową ludność jako środek na urazy, reumatyczne bóle stawów, złamania, gruźlicę płuc oraz neurastenię [13].

Kolejne laktony seskwiterpenoidowe **35**, **36** i **37** (Rys. 8) wyizolowano z nadziemnych części *Ligularia platyglossa*. Jest to wieloletnia roślina zielna z rodziny astrowatych, występująca endemicznie w Chinach. Stwierdzono, że związki **35–37** wykazują aktywność cytotoksyczną wobec linii komórkowych HL-60 (białaczka promieloblastyczna), ponadto lakton **36** charakteryzuje się niewielką aktywnością w stosunku do linii komórkowych B16 (czerniak), BEL7402 (rak wątrobowo komórkowy) i Hela (rak szyjki macicy) z równoczesną indukcją apoptozy tych komórek nowotworowych [14].

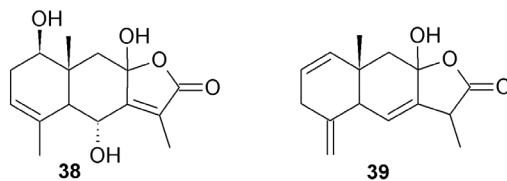


Rysunek 7. Laktony występujące w *Chloranthus japonicus*
 Figure 7. Lactones occurring in *Chloranthus japonicus*

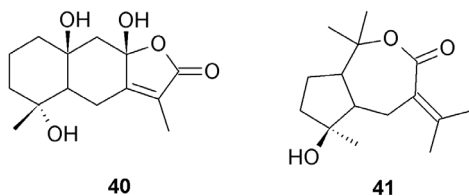


Rysunek 8. Laktony występujące w *Ligularia platyglossa*
 Figure 8. Lactones occurring in *Ligularia platyglossa*

W korzeniach *Lindera aggregata* znaleziono m.in. linderagalakton E (**38**) i hydroksylindenstenolid (**39**) (Rys. 9). Związki te wykazują zdolność ochrony komórek wątroby HepG2 przed uszkodzeniami oksydacyjnymi wywołanymi przez H_2O_2 . Bulwy korzeniowe *Lindera aggregata* (Sims.) Kosterm., rośliny należącej do rodzaju *Lindera* są używane w tradycyjnej medycynie Chin i Japonii w leczeniu nerek, mukowiscydozy i reumatyzmu [15].

Rysunek 9. Laktony występujące w *Lindera agregata*Figure 9. Lactones occurring in *Lindera agregata*

Z kłączy ostryżu *Curcuma wenyujin* pochodzącego z rodziny imbirowatych występującego w Chinach wyizolowano szereg rozmaitych związków, wśród których znalazły się również dwa laktony seskwiterpenoidowe: kurkunolid (**40**) i 8,9-seco-4 β -hydroksy-1 α ,5 β H-7(11)-guaen-8,10-olid (**41**) (Rys. 10). Lakton **41** należy do rzadko spotykanych w naturze ϵ -laktonów. Stwierdzono, że oba związki wykazują znaczącą aktywność przeciwwirusową wobec wirusa grypy. Jest to ważne odkrycie, ponieważ kurkuma (czyli ekstrakt z kłączy ostryżu) jest używana jako przyprawa do różnych potraw, jest również składnikiem curry, któremu nadaje charakterystyczny żółtawożółty kolor [16].



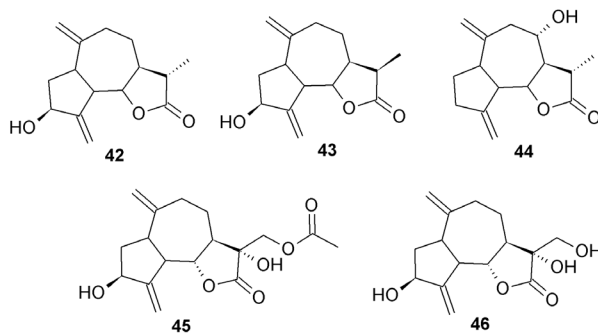
Rysunek 10. Laktony występujące w ostryżu

Figure 10. Lactones occurring in *Curcuma wenyujin*

Kilka następujących przedstawionych poniżej laktonów zawiera w swojej strukturze niezbyt często spotykany w naturze pierścień siedmioczłonowy.

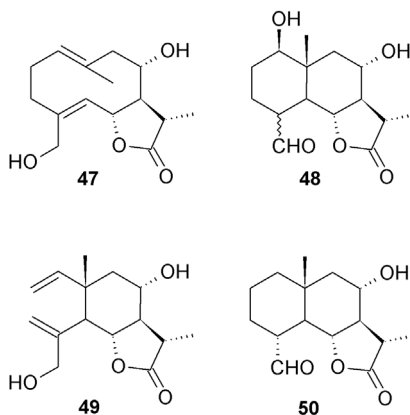
W ekstrakcie z nadziemnych części chińskiego zioła *Saussurea involucrata* rosnącego w regionie Xinjiang Uygur znaleziono szereg hydroksylaktonów m.in. związki **42**, **43** i **44** (Rys. 11). Stwierdzono, że związki **42** i **43** są cytotoksyczne względem linii komórkowych Hep-3B, A549 oraz U87. Z kolei przebadanie laktonu **44** pod kątem właściwości przeciwzapalnych wykazało, że wywołuje on proliferację komórek RAW 264.7 i hamuje wydzielanie tlenu azotu [17].

W ekstrakcie metanolowym z nadziemnych części chabra *Centaurea solstitialis* L. wyizolowano dwa hydroksylaktony: octan solstitialinu A (**45**) i solstitialin A (**46**) (Rys. 11). *Centaurea solstitialis* jest popularnym ziołem stosowanym szeroko w tureckiej medycynie ludowej przy problemach żołądkowych, malarii, gorączce, itd. Stwierdzono, że solstitialin **46** wykazuje aktywność przeciwrzodową, zdecydowanie wyższą jego octan (**45**), co świadczy o dużym wpływie grup hydroksylowych na właściwości związku [18].



Rysunek 11. Laktony z pierścieniem siedmiocłonowym
Figure 11. Lactones occurring in *Saussurea involucrata*

Także z chabra (*Centaurea L.*), ale z odmiany *Centurea pullata* występującej w Europie pochodzą: 11b,13 dihydrosalonitenolide (47), 8a-hydroxy-11b,13-dihydro-4-epi-sonchukarpolid (48), melitensin (49) i 8a-hydroxy-11 β ,13-dihydroonopordaldehyd (50) (Rys. 12). Związki te poddano testom na aktywność antibakteryjną wobec bakterii gram-ujemnych: *Escherichia coli*, *Pseudomonas tolaasii*, *Salmonella enteritidis* oraz bakterii Gram-dodatnich: *Bacillus subtilis*, *Micrococcus flavus*, *Staphylococcus epidermidis*. Przetestowano je również na aktywność przeciwgrzybiczną na następujących szczepach: *Alternaria alternata*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus ochraceus*, *Fusarium tricinctum*, *Penicillium funiculosum*, *Penicillium ochrochloron* oraz *Trichoderma viride*. Badania wykazały, że laktony te wykazywały silniejsze działanie przeciwbakteryjne niż streptomycyna oraz potencjał grzybobójczy wyższy niż mikonazol (handlowy fungicyd) [19].

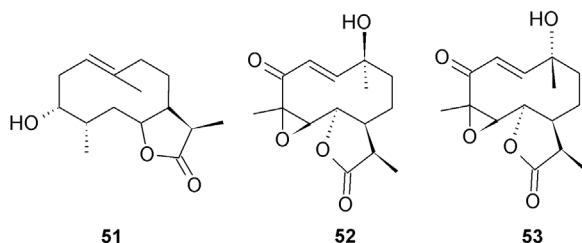


Rysunek 12. Laktony występujące w chabrze
Figure 12. Lactones occurring in *Centaurea L.*

Źródłem laktonów germakranolidowych okazały się rośliny z rodziny astrowatych. Ze specjalnie wyhodowanej w Hiszpanii odmiany *Artemisia absinthum L.*

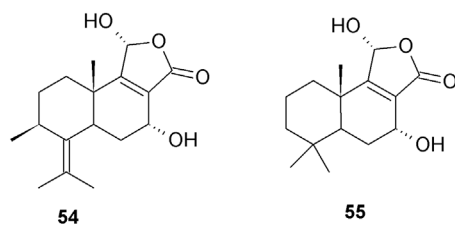
wyzolowano lakton hydroksypelenolid (**51**) (Rys. 13). Związek ten okazał się być repelentem w stosunku do mszycy brzoskwińniowo-ziemniaczanej *Myzus persicae*, ponadto okazał się umiarkowanie cytotoksyczny w stosunku do komórek owadzych Sf9 [20].

Z kolei dwa laktony: 5b-epoxy-10 β -hydroxy-1-en-3-one-*trans*-germacran-6 α ,12-olide **52** oraz jego 10 α -epimer **53** (Rys. 13) wyizolowano z nadziemnych części rośliny *Artemisia pallens*. Roślina ta występuje w Indiach w prowincji Maharashtra, zawarte w niej olejki eteryczne wykazują działanie antybakteryjne i antygrzybiczne [21].



Rysunek 13. Laktony występujące w *Artemisia absinthum* L.
Figure 13. Lactones occurring in *Artemisia absinthum* L.

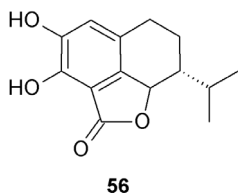
Z kory *Discopodium penninervium* wyizolowano 7 α ,11 α -dihydroksy-4(13),8-koloratadien-12,11-olid (**54**) oraz 7 α ,11 α -dihydroksy-8-drimen-12,11-olid (**55**) (Rys. 14). *Discopodium penninervium* Hochst to krzew lub niewielkie drzewo z rodziny psiankowatych, będące gatunkiem endemicznym w Etiopii. Jego liście i kora są stosowane do leczenia schistosomatozy, trądu i bólów brzucha w etiopskiej medycynie ludowej. Przeprowadzone testy udowodniły, że związki **54** i **55** wykazują aktywność przeciwzapalną poprzez hamowanie metabolizmu leukotrienów (lipidy związane z układem immunologicznym, biorące udział w mechanizmach odpornościowych i procesach zapalnych) oraz cyklooksygenaz COX-1 i COX-2 [22].



Rysunek 14. Laktony występujące w *Discopodium penninervium*
Figure 14. Lactones occurring in *Discopodium penninervium*

3-Hydroksypterolakton (**56**) (Rys. 15) wyizolowano z kory chińskiego drzewa *Cyclocarya paliurus* (Batal.) Iljinsk, powszechnie znanego jako „słodkie drzewo herbaciane”. Wyciągi z liści tej rośliny stosowane są w tradycyjnej medycynie chińskiej do leczenia nadciśnienia i cukrzycy. Stwierdzono, że różne frakcje ekstraktu

(zwłaszcza chloroformowa) pochodzącego z kory *C. paliurus* powodują znaczący spadek poziomu glukozy we krwi u szczurów chorych na cukrzycę. Jednym z odpowiedzialnych za ten efekt związków jest lakton **56**, który wykazuje średnią aktywność hamującą względem α -glukozydazy i fosforylasy glikogenu [23].



Rysunek 15. 3-Hydroksypterolakton

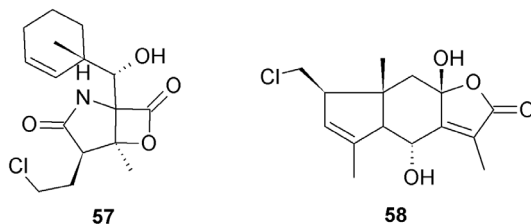
Figure 15. 3-Hydroxypterolactone

3. LAKTONY ZAWIERAJĄCE ATOM CHLORU

Czasami oprócz hydroksylaktonów terpenoidowych zarówno z roślin jak i organizmów morskich izoluje się laktony zawierające w swojej strukturze oprócz grupy hydroksylowej atom chloru.

Salinosporamid A (**57**) (Rys. 16) wyizolowano z promieniowców *Salinospora*, żyjących w morzach w okolicy Bahamów. Zwraca uwagę fakt, że w strukturze salinosporamidu obecny jest bardzo rzadko spotykany w przyrodzie pierścień β -laktonowy, jak również pierścień amidowy. Związek ten wykazuje cytotoksyczność wobec linii komórkowych ludzkiego raka okrężnicy, niedrobnokomórkowego raka płuc i piersi. Hamuje on również aktywność proteolityczną proteasomu [24].

Z kolei wspomniane wcześniej bulwy korzeniowe *Lindera aggregata* (Sims.) *Kosterm.* są źródłem unikalnego linderagalaktonu A (**58**) (Rys. 16). Lakton ten jest analogiem strukturalnym linderagalaktonu E (**38**) (Rys. 9), posiadającym pierścień pięcioczłonowy zamiast sześcioczłonowego i dodatkowo zawierającym atom chloru w łańcuchu bocznym [15].



Rysunek 16. Chlorolaktony

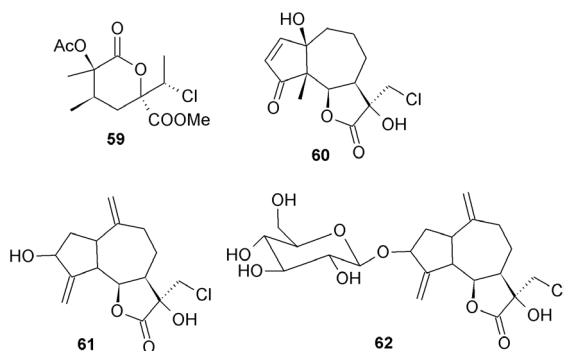
Figure 16. Chlorolactones

Laktony zawierające atomy chloru można również często spotkać wśród roślin z rodziny astrowatych.

Monoterpenoidowy lakton liguhodgcins (**59**) (Rys. 17) wyizolowano z metanoleowego ekstraktu jęczyczki (*Ligularia hodgsonii*). Jest ona wykorzystywana w tradycyjnej chińskiej medycynie w leczeniu grypy, kaszlu, wrzodów i gruźlicy. Związek **59** okazał się umiarkowanie aktywny w stosunku do linii komórkowych HL-60 (białaczka), SMMC-7721 (wątrobiak) i HeLa (rak szyjki macicy) [25].

Z egipskiej rośliny leczniczej zwanej ambrozja (*Ambrosia maritima* L.) wyizolowano 11 β -hydroksy-13-chloro-11,13-dihydrohymenin (**60**) (Rys. 17). Ambrozja powszechnie stosowana jest w medycynie ludowej w leczeniu kolki nerkowej, kamicy nerkowej i schizostomatozy. Ponadto wykazuje ona śmiertelny wpływ na ślimaki i bytujące w nich pasożyty – motylce i przywry [26].

Kolejne dwa związki: 13-chlorosolstitialin (**61**) i 13-chloro-3-O- β -D-glucopyranosylsolstitialin (**62**) (Rys. 17) wyizolowano z brodawnika *Leontodon palisae*, rośliny pochodzącej z południowo-zachodniej Europy. Badania wykazały, że laktony te wykazują aktywność cytotoksyczną wobec linii komórkowych GTB (chłoniak) i HL60 (białaczka promielocytowa), przy czym związek **61** ma zdecydowanie wyższą aktywność [27].



Rysunek 17. Laktony z roślin z rodziny astrowatych
Figure 17. Lactones from plants of the family *Asteraceae*

UWAGI KOŃCOWE

Od wielu lat w tradycyjnej medycynie ludowej różnych krajów miejscowe rośliny wykorzystywane są do leczenia rozmaitych schorzeń. Poszukiwania nowych bioaktywnych związków pochodzenia naturalnego skłoniły naukowców do przetestowania takich właśnie roślin. Okazało się, że bardzo często można w nich spotkać hydroksylaktony terpenoidowe. Laktony te są z kolei niejednokrotnie odpowiedzialne za właściwości lecznicze roślin, w których występują. Niektóre rośliny są również zdolne do syntezy związków służących im do obrony przed patogenami. Należy zaznaczyć, że nie tylko rośliny, ale i mikroorganizmy czy grzyby bronią się przed wpływem szkodliwych warunków środowiskowych wytwarzając rozmaite metabolity wtórne, niejednokrotnie będące hydroksylaktonami. Wyizolowanie

z organizmów żywych związków naturalnych o określenie ich właściwości biologicznych może nam, ludziom także pomóc w walce z zagrożeniami otaczającego nas świata.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] H.-F. Wong, G.D. Bron, *Phytochem.*, 2002, **59**, 99.
- [2] J. Lee, J. Lee, J. Lim, S. Sim, D. Park, *J. Med. Plants Res.*, 2008, **2**, 59.
- [3] A.A. Ahmed, T.A. Hussein, A.A. Mahmoud, M.A. Farag, P.W. Pare, M. Wojcińska, J. Karchesy, T.J. Mabry, *Phytochem.* 2004, **65**, 2539.
- [4] T. Fukushima, M. Tanaka, M. Gohbara, T. Fujimori, *Phytochem.*, 1998, **48**, 625.
- [5] I. Yamamoto, H. Suide, T. Hemmi, T. Yamano, Takeda Kenkyusho Ho, 1970, **29**, 1.
- [6] S.B. Krasnoff, S. Gupta, *J. Chem. Ecol.*, 1994, **20**, 293.
- [7] M.C. Murcia, C. Navarro, A. Moreno, A.G. Csákj, *Curr. Org. Chem.*, 2010, **14**, 15.
- [8] H.-L. Wang, C.-A. Geng, Y.-B. Ma, X.-M. Zhang, J.-J. Chen, *Fitoterapia*, 2013, **89**, 183.
- [9] H. Chen, C. Xu, D.Q. Liu, S.Q. An, R.X. Tan, *Fitoterapia*, 2005, **76**, 588.
- [10] S. Wang, L. Bao, F. Zhao, Q. Wang, S. Li, J. Ren, L. Li, H. Wen, L. Guo, H. Liu, *Agric. Food Chem.*, 2013, **61**, 5122.
- [11] Q. Liu, J.H. Ahn, S.B. Kim, C. Lee, B.Y. Hwang, M.K. Lee, *Phytochem.* 2013, **87**, 112.
- [12] H. Sumioka, L. Harinantenaina, K. Matsunami, H. Otsuka, M. Kawahata, K. Yamaguchi, *Phytochem.*, 2011, **72**, 2165.
- [13] P.-L. Fangh, H.-Y. Liu, H.-M. Zhong, *Chin. J. Nat. Med.*, 2012, **10**, 24.
- [14] J.-Q. Liu, M. Zhang, C.-F. Zhang, H.-Y. Qi, A. Bashall, S. W. A. Bligh, Z.-T. Wang, *Phytochem.*, 2008, **69**, 2231.
- [15] L.-S. Gan, Y.-L. Zheng, J.-X. Mo, X. Liu, X.-H. Li, C.-X. Zhou, *J. Nat. Prod.*, 2009, **72**, 1497.
- [16] J.-Y. Dong, X.-Y. Ma, X.-Q. Cai, P.-C. Yan, L. Yue, C. Lin, W.-W. Shao, *Phytochem.*, 2013, **85**, 122.
- [17] W. Xiao, X. Li, N. Li, M. Bolati, X. Wang, X. Jia, Y. Zhao, *Fitoterapia*, 2011, **82**, 983.
- [18] E. Yesilada, I. Gurbuz, E. Bedir, I. Tatli, I.A. Khan, *J. Ethnopharmacol.*, 2004, **95**, 213.
- [19] S. Djeddi, A. Karioti, M. Sokovic, C. Koukoulitsa, H. Skaltsa, *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, **16**, 3725.
- [20] A. Gonzalez-Coloma, M. Bailen, C.E. Diaz, B.M. Fraga, R. Martínez-Díaz, G.E. Zuniga, R.A. Contreras, R. Cabrera, J. Burillo, *Ind. Crop. Prod.*, 2012, **37**, 401.
- [21] P.P. Pujar, D.D. Sawaikar, S.R. Rojatkar, B.A. Nagasampagi, *Fitoterapia*, 2000, **71**, 590.
- [22] A.A. Wube, E.-M. Wenzig, S. Gibbons, K. Asres, R. Bauer, F. Bucar, *Phytochem.*, 2008, **69**, 982.
- [23] S. Li, J. Li, X.-L. Guan, J. Li, S.-P. Deng, L.-Q. Li, M.-T. Tang, J.-G. Huang, Z.-Z. Chen, R.-Y. Yang, *Fitoterapia*, 2011, **82**, 1081.
- [24] L. Zhang, R. An, J. Wang, N. Sun, S. Zhang, J. Hu, J. Kuai, *Curr. Opin. Microb.*, 2005, **8**, 276.
- [25] J.-J. Chen, W.-X. Li, K. Gao, X.-J. Jin, X.-J. Yao, *J. Nat. Prod.*, 2012, **75**, 1184.
- [26] A.A. Mahmoud, A.A. Ahmed, A.A. El. Bassuony, *Fitoterapia*, 1999, **70**, 575.
- [27] C. Zidorn, E.-P. Ellmerer, G. Konwalinka, N. Schwaiger, H. Stuppne, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 3433.

Praca wpłynęła do Redakcji 9 grudnia 2013

NOWE WYDAWNICTWA



Jan F. Rabek, **Polimery: otrzymywanie, metody badawcze, zastosowanie**, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2013, Wyd. I, str. 408, oprawa miękka.

W roku 2013 ukazała się nakładem Wydawnictw Naukowych PWN książka „Polimery: otrzymywanie, metody badawcze, zastosowanie” autorstwa Jana Feliksa Rabka. Autor jest uznanym w Polsce i na świecie specjalistą w dziedzinie fizykochemii polimerów, a zwłaszcza procesów fotochemii polimerów o bardzo dużym dorobku publikacyjnym i doświadczeniu badawczym. Jego monografie „Photostabilization of Polymers”, „Progress in Photochemistry&Photophysics” czy „Mechanism of photophysical processes and photochemical reactions in polymers; theory and applications” należą do kanonów wiedzy o chemicznych mechanizmach reakcji polimerowych indukowanych promieniowaniem elektromagnetycznym oraz fizycznej naturze efektów modyfikacji. Przez ponad 35 lat był profesorem w Królewskim Instytucie Technologicznym i Karolińskim Instytucie Medycznym w Sztokholmie oraz w Uniwersytecie Technologiczno-Przyrodniczym w Bydgoszczy. Wykładał na uczelniach w Polsce, Szwecji, Francji, Chinach i Japonii. Ma ugruntowaną pozycję wśród światowych autorytetów w omawianej dziedzinie.

Prof. Jan Rabek jest dobrze znany w środowisku polskich chemików zajmujących się fizykochemią, syntezą i technologią polimerów. Warto wspomnieć, że ojciec autora książki – profesor Tadeusz Ignacy Rabek – był wybitnym technologiem, założycielem i kierownikiem pierwszej w Polsce Katedry Technologii Tworzyw Sztucznych (1954–1956), twórcą wrocławskiej szkoły polimerów. Swojemu ojcu Autor dedykuje omawianą tu książkę.

Książka „Polimery: otrzymywanie, metody badawcze, zastosowanie” składa się z 9 rozdziałów i kilkudziesięciu podrozdziałów. Niezwykle szeroką wiedzę o polimerach udało się Autorowi zawrzeć w kilku rozdziałach, takich jak: *Wstępne wiadomości o polimerach, Otrzymywanie i właściwości wybranych polimerów przemysłowych, Kauczuki syntetyczne, Kompozyty polimerowe, Wybrane polimery specjalnego zastosowania, Układy polimer/woda, Fizykochemia powierzchni polimerów, Kleje polimerowe, Polimery powłokotwórcze*. Całość uzupełnia bogata bibliografia i skorowidz. W książce znajdujemy przystępny opis metod syntezy i właściwości podstawowych polimerów, wśród nich polietylenu, polipropylenu, poli(chlorku winylu), poli(metakrylanu metylu), polistyrenu, poliamidów, żywic poliestrowych i epoksydowych, a także podrozdział o polimerach naturalnych wraz z opisem ich właściwości i zastosowań. Za godne podkreślenia uważam też umieszczenie w podręczniku, obok nazw zwyczajowych, funkcjonujących w powszechnym obiegu, nazw zgodnych z nomenklaturą systematyczną IUPAC. I tak znajdujemy tam synonimy polietylenu (poli(metylen), poli(eten)) polipropylenu (poli(1-metyloeten) etc. Dla wielu użytkowników polimerów, zwłaszcza nie będących chemikami ważną rolę odgrywają też nazwy

handlowe. W tym względzie opis polimerów nie jest konsekwentny. Przykładowo już na wstępie przy charakterystyce politetrafluoroetyleny (PTFE) czytelnik dowiaduje się, że jest to „słynny” Teflon®, ale nie wie, że produkt koncernu DuPont nie jest obecnie jedynym przedstawicielem tego polimeru. Wystarczy wspomnieć inne marki, jak Hostaflon® (prod. Hoechst), Algoflon® (prod. Solvay) czy polski Tarflen®. Niekiedy nazwy te, istotne dla inżynierów praktyków, można znaleźć w innych miejscach: przykładowo dla poli(tereftalanu etylenu) (Elana®, Dacron®) w opisie zastosowań. Dla niektórych, ważnych technicznie polimerów, brak jest powszechnie stosowanych skrótów. Nie dowiemy się z książki, że statystyczny kopolimer etylenu i octanu winylu to EVA, a terpolimer etylenu i propylenu modyfikowany dienami w celu dostosowania go do technologii sieciowania gumy siarką to EPDM. Obydwie nazwy są w powszechnym użyciu wśród chemików i technologów. Do tej kategorii uwag zaliczyć można uznanie handlowej nazwy Winidur (poprawnie Vinidur) jako synonimu twardego PVC. Tu również dostępnych jest szereg handlowych polichlorków winylu (Geon®, Hostalit®, Ongrowil® czy polski Polanvil®), a podział na dwa zasadnicze typy tego polimeru, wynikający z obecności zmiękczacza lub jego braku to: PVC twardy i miękki.

Bardzo dobrą decyzją Autora było włączenie do podręcznika rozdziału poświęconego polimerom naturalnym. Wiedza o tych materiałach, historycznie starsza niż fizykochemia polimerów syntetycznych, jest ciągle uzupełniana i rozwijana. Wynika to ze współczesnych trendów do wykorzystania surowców odnawialnych, większego wykorzystania włókien naturalnych oraz ich modyfikowanych odmian w technologiach materiałowych, zwłaszcza kompozytów. *Green chemistry* to już nie tylko koncepcja a realne rozwiązania, których przykładem jest program tzw. Zielonego Mercedesa i wykorzystanie bawełny, włókien lnianych i konopnych, sisalu oraz włókien kokosowych do wyposażenia wnętrza lub elementów konstrukcji tego luksusowego samochodu. Potwierdzają to również prace koncernu Volvo i innych producentów samochodów osobowych i ciężarowych. Stało się to możliwe dzięki nowym metodom obróbki chemicznej włókien, np. technikami plazmowymi lub dzięki wykorzystaniu środków biocydowych lub wręcz polimerów biostatycznych, których przykłady znajdujemy w książce.

Zagadnienia związane z oddziaływaniem polimerów z wodą czytelnik znajdzie w obszernym rozdziale zatytułowanym „Układy polimer/woda”. Oprócz podrozdziału „Wpływ wody na kompozyty” związanego z zagadnieniami omówionymi powyżej, znajdujemy tam szereg interesujących informacji o polimerach rozpuszczalnych w wodzie, polielektrolitach, związkach amfifilowych oraz elementy fizykochemii układów dyspersyjnych.

Jak na 400-stronicową publikację, książka stanowi niezwykle bogate kompendium wiedzy na tematy odzwierciedlające jej tytuł czyli otrzymywanie, badanie i zastosowanie polimerów. Mam świadomość, że Autor musiał dokonywać wyboru między liczbą opisywanych zagadnień a stopniem ich uszczegółowienia, lub zdecydować na ile jest potrzebne lub możliwe przedstawienie w książce odpowiednich rozważań teoretycznych. Szanując wybór Autora, chciałbym się odnieść do zasadności umieszczenia w książce kilku rozdziałów i niektórych kwestii, które uważam za kontrowersyjne. Na przykład rozdział „Polimery magnetoreologiczne” wydaje się zbędny. Już sam tytuł budzi wątpliwości, bo takich polimerów nie ma. Nie są nimi cząstki żelaza pokryte warstwą polimeru jak sugeruje Autor. Wyszukiwarka internetowa znajduje pod tym pojęciem jedno hasło, właśnie tytuł z recenzowanej książki. Materiały zawierające aktywne magnetycznie cząstki, określa się jako kompozyty magnetoreologiczne, zaliczane do szerszej klasy materiałów typu SMART. Podobna uwaga dotyczy podrozdziału „Włókna azbestowe”. Ze względu na dużą szkodliwość azbestu dla zdrowia ludzi – w większości krajów, w tym w Polsce już od 1997 roku – zakazano wprowadzania na rynek azbestu i wyrobów zawierających ten minerał. Dotyczy to również okładzin hamulcowych o wycofaniu których wspomina Autor. W tym konkretnym przypadku alternatywą są kompozyty wysokonapelnione zawierające jako napelniacze proszki metaliczne, tlenki metali oraz włókna stalowe lub miedziane oraz smary w rodzaju grafitu czy dwusiarczku molibdenu. W podrozdziale „Pigmenty i barwniki” brak informacji o barwnikach, nie ma też wyjaśnienia, czym różni się barwnik od pigmentu. Rezygnacja z takich bardzo skrótowych rozdziałów i informacji o charakterze encyklopedycznym, pozwoliłaby z pewnością na przedstawienie pogłębionej wiedzy dotyczącej innych ważnych zagad-

nień omawianych w książce np. mechanizmów odpowiedzialnych za wzrost odporności na uderzenie w układach polimer/kauczuk, w tym roli mikrorysy naprężeniowych (ang. *crazes*), pasm odkształceń plastycznych (ang. *shear bands*) i efektów kawitacji które zastąpiły przestarzałą koncepcję cząstek kauczuku jako przeszkód w propagacji pęknięć o czym pisze omawiając tzw. polimery wysokoudarowe. Informacje o mechanizmie rozpraszania energii w kompozytach czy tkaninach kuloodpornych również należy uznać za bardzo powierzchowne (rozdział 2.8.2. i 4.7.)

Kontrowersyjne wydaje się zaliczenie grafenu do polimerów (rozdział 5.1). To stwierdzenie, z pewnością zaskoczy wielu czytelników, przywykłych do klasyfikacji, w której: grafen, grafit, nanorurki węglowe a także włókna węglowe (choć otrzymywane w procesie pirolizy poliakrylonitrylu) określane są jako materiały węglowe.

Reasumując, książka Jana F. Rabka jest bardzo obszernym, kompletnym oraz interesującym zbiorem informacji o właściwościach polimerów i obszarach ich stosowania. Przedstawia aktualne trendy w rozwoju nauki o polimerach i wykorzystywanych technologiach ich produkcji. Nawet w przypadkach, które czytelnik, podobnie jak recenzent uzna za nieco powierzchowne, znajdzie on bogatą bibliografię, która ułatwi mu dotarcie do najważniejszych i uznawanych za reprezentatywne prac w interesującym go zakresie. Cytowana literatura jest podzielona na pozycje dla początkujących i zaawansowanych czytelników. Zawiera też spory wykaz literatury uzupełniającej. Wielką zasługą Autora jest też uwzględnienie w cytowaniach, bardzo wielu prac polskich autorów oraz prac opublikowanych w polskich czasopismach. Przyczyni się to z pewnością do popularyzacji osiągnięć polskich uczonych a czytelnikom pozwoli stworzyć swoistą mapę, kto czym i gdzie w Polsce się zajmuje.

W przedmowie Autor stwierdza, że omawiany podręcznik jest jego „testamentem naukowym” i wyraża życzenie, by mógł służyć owocnie polskim studentom. Miałem przyjemność, pod koniec lat sześćdziesiątych, znaleźć się w pierwszej grupie słuchaczy kursu profesora Rabka „Fizykochemia polimerów”. Wiem jak dużą popularnością cieszył się skrypt „Fizykochemia polimerów” wydany w roku 1977 przez Oficynę Wydawniczą Politechniki Wrocławskiej, który wielokrotnie wykorzystywałem w swojej działalności dydaktycznej. Mam więc przekonanie, graniczące z pewnością, że recenzowana, najnowsza książka profesora Jana Rabka „Polimery: otrzymywanie, metody badawcze, zastosowanie” spotka się z zainteresowaniem studentów, w tym nie tylko chemików ale również specjalistów z innych dziedzin, mechaników, przetwórców polimerów czy konstruktorów.

Jacek Pigłowski
Wydział Chemiczny, Politechnika Wroclawska

Aleksander Kołodziejczyk, **Naturalne związki organiczne**, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2013, wydanie trzecie zmienione, oprawa miękka, s. 766

Książka autorstwa Aleksandra Kołodziejczyka *Naturalne związki organiczne* jest nowoczesnym interesującym podręcznikiem z zakresu organicznych związków naturalnych. Książka adresowana jest do studentów chemii i biologii, studentów medycyny, rolnictwa, uczniów szkół licealnych zainteresowanych tematyką przyrodniczą.

Podręcznik *Naturalne związki organiczne* to kompendium podstawowych wiadomości o najważniejszych grupach naturalnych związków organicznych występujących w przyrodzie – aminokwasach, peptydach, białkach, cukrach, alkaloidach, steroidach. Książka jest wprowadzeniem do obecnego stanu wiedzy z chemii naturalnych związków organicznych bogato występujących w przyrodzie.

Autor rozpoczyna podręcznik od krótkiego wstępu, w którym dokonał przeglądu istotnych/charakterystycznych właściwości wybranych przedstawicieli różnych grup związków organicznych.

Aminokwasy są związkami biologicznie ważnymi jako materiał budulcowy wszystkich białek, pełnią istotne funkcje w procesach życiowych organizmów żywych. Nadmiar niektórych z nich jest szkodliwy, czasem także toksyczny. Autor w podręczniku *Naturalne związki chemiczne* zwraca uwagę czytelnika na właściwości tej grupy związków, szczególnie tych szkodliwych i nieszkodliwych struktur.

W rozdziale dotyczącym peptydów, związków powstających przez połączenie cząsteczek aminokwasów wiązaniem peptydowym, Aleksander Kołodziejczyk dużo uwagi poświęcił ich syntezie, oddziaływaniu na organizmy żywe. Spełniają one szereg bardzo ważnych funkcji w organizmie, wiele z nich produkuje się na skalę przemysłową. Ważnym podkreślenia jest fakt, że niskocząsteczkowe biologicznie czynne peptydy należą do nowej generacji substancji czynnych stosowanych w kosmetologii. Dzięki niskiej masie cząsteczkowej i odpowiedniej strukturze są w stanie naśladować naturalne substancje regulujące procesy życiowe tkanek i komórek skóry. Ich działanie kosmetyczne jest wielokierunkowe, cieszą się one coraz większą popularnością w kosmetykach, zwłaszcza tych zapobiegających efektom starzenia.

Białka – materiał konstrukcyjny, zapasowy występują we wszystkich żywych organizmach oraz wirusach. Stanowią one 80–90% związków organicznych występujących w organizmach żywych. Są podstawowymi elementami metabolicznymi i strukturalnymi komórek, tkanek i narządów. Syntetyzowane są częściowo z aminokwasów endogennych, które organizm może sam wytwarzać, a także z aminokwasów egzogennych. Nie bez znaczenia jest fakt, że spośród najsilniejszych toksyn, czołowe miejsce zajmują białka.

Kolejną grupą związków organicznych rozpowszechnionych w przyrodzie opisanych starannie w książce *Naturalne związki organiczne* są cukry, przede wszystkim materiał energetyczny i strukturalny, związki zawierające jednocześnie liczne grupy hydroksylowe, karbonylowe oraz mostki półacetalowe. Istotne jest, że znaczne wykorzystanie oligosacharydów między innymi do regulacji procesów życiowych, wynika z możliwości kodowania różnych danych za ich pomocą. Cukry powstają w zielonych częściach roślin z dwutlenku węgla i wody w procesie fotosyntezy. Węglowodany mają bardzo szerokie zastosowanie, np. glukoza jest stosowana w przemyśle spożywczym do wyrobu likierów, marmolad, sztucznego miodu. W lecznictwie ma zastosowanie jako najłatwiej przyswajalny przez organizm środek spożywczy. Poza tym służy jako surowiec do otrzymywania szeregu innych związków.

Aleksander Kołodziejczyk w podręczniku omówił również lipidy, zróżnicowaną pod względem chemicznym grupę naturalnych związków organicznych. W roślinach są one obecne przede wszystkim w nasionach i w miąższu owoców, w organizmach zwierząt w różnych narządach lub jako wyodrębniona tkanka tłuszczowa. Są one najbardziej skoncentrowanym źródłem energii, pełnią funkcję budulcową, są składnikiem błon komórkowych oraz stanowią ważny element wchodzący w skład wielu hormonów, cholesterolu oraz innych substancji wewnątrzkomórkowych. Odgrywają duże znaczenie w diecie, nadmiar kwasów tłuszczowych i sacharydów podwyższa poziom lipoprotein we krwi.

Nie mniej interesujący dla czytelnika jest rozdział poświęcony alkaloidom, które wykazują zwykłe

silne, toksyczne działanie fizjologiczne na organizm człowieka. Dla chemików organicznych przez ponad 100 lat były przedmiotem badań strukturalnych i syntetycznych. Współcześnie alkaloidy otrzymuje się z natury, z hodowli tkankowej lub na drodze syntezy chemicznej. Niektóre z alkaloidów (winblastyna, winkrystyna) charakteryzuje działanie przeciwnowotworowe.

Część książki *Naturalne związki organiczne* stanowi omówienie funkcji steroidów, ich budowy, pochodzenia zarówno zwierzęcego/roślinnego jak i mikroorganicznego. Nie bez znaczenia są kortykosteroidy (hormony zwierzęce), regulujące w organizmie przemiany białek, węglowodanów i tłuszczów. Należy pamiętać, że w medycynie kortykosterydami nazywa się również grupę leków (często syntetycznych, o działaniu przeciwzapalnym, przeciwalergicznym i immunosupresyjnym), mających silny wpływ na gospodarkę węglowodanową-białkową-lipidową i wodno-elektrolitową organizmu.

Kwasy nukleinowe odgrywają zasadniczą rolę w przekazywaniu cech dziedzicznych i kierowaniu syntezą białek. W swoim podręczniku A. Kołodziejczyk bardzo starannie scharakteryzował tę grupę związków organicznych, ich wykorzystanie w terapii, diagnostyce molekularnej.

Nie bez znaczenia są bardzo rozpowszechnione w świecie roślinnym polifenole (owoce, warzywa) i flawonoidy jako naturalne przeciwutleniacze i „zmiatacze wolnych rodników”, odgrywają znaczną rolę między innymi w fitoterapii, w terapii chorób nowotworowych, chorobie Parkinsona czy Alzheimerera.

W kolejnym rozdziale książki Aleksander Kołodziejczyk omówił hormony owadzie i roślinne, ich występowanie, strukturę, a także terpenoidy, izoprenoidy.

Nie mniej ważną grupą związków organicznych naturalnych są feromony (popularne związki sygnałowe). Naturalne feromony produkowane przez zwierzęta i rośliny, wydzielane na zewnątrz organizmu służą między innymi do komunikacji np. feromony agregacyjne.

Mimo że dynamiczny rozwój nauki w zakresie możliwości wykorzystania bogactwa natury jest ogromny, to jednak to, co wiemy o związkach naturalnych organicznych jest niewspółmierne do tego, czego jeszcze nie wiemy.

Książka *Naturalne związki organiczne* stanowi bardzo cenną pozycję na polskim rynku wydawniczym dającą czytelnikowi bogaty, obiektywny materiał informacyjny o naturalnych związkach organicznych zawartych również w licznych produktach pochodzenia naturalnego między innymi o ich budowie, czy też prawidłowej nomenklaturze.

O walorach recenzowanej książki stanowi aktualność i ranga podjętej tematyki, poziom naukowy, spójność podręcznika. Uznanie budzi logiczna sekwencja rozważań, interesująca treść poszczególnych rozdziałów.

Książka napisana jest żywym, przystępnym językiem. Począwszy od pierwszego do dwunastego rozdziału przykuwa uwagę czytelnika, omawiając metody otrzymywania różnych związków organicznych, mechanizmy ich powstawania, właściwości fizyko-chemiczne oraz różnorodne prototypowe i perspektywiczne zastosowania.

Recenzowana przeze mnie książka jest wartościowym i nowatorskim podręcznikiem. Polecam ją wszystkim czytelnikom zainteresowanym zgłębianiem wiedzy z zakresu chemii naturalnych związków organicznych, chemii stosowanej. Książka ta z powodzeniem może służyć również jako poradnik w życiu codziennym, w działaniach profilaktycznych lub leczniczych.

Jadwiga Sołoducho
Wydział Chemiczny, Politechnika Wroclawska

Jacek Rodzeń, **Na tropie widma. Geneza i ewolucja spektroskopu optycznego w latach 1810–1860**, Drukarnia Ikon Plus, Kraków 2013. Wydanie pierwsze, str. 650.

Otrzymałem do recenzji książkę Jacka Rodzenia pod tytułem „Na tropie widma”, poświęconą genezie i ewolucji spektroskopu optycznego w latach 1810–60. Autor podjął się bardzo ambitnego zadania zbierania i opracowania olbrzymiej ilości źródeł z historii powstania spektroskopu optycznego. Konieczność takiego studium została wywołana skrajnym brakiem źródeł niesymbolicznych, tzn. zachowanych egzemplarzy muzealnych aparatów spektroskopowych z XIX wieku, których jak wiadomo zachowało się tylko trzy. Dwa spektrometry Fraunchoffera, zbudowane w latach 1810–19 oraz spektroskop zbudowany w 1860 roku przez von Steinheila i opisany w publikacji w 1861 roku przez Bunsena i Kirchhoffa (jako aparat spektrochemiczny). Aby wypełnić lukę pomiędzy latami 1810–60 Jacek Rodzeń, zmuszony był prowadzić badania, przeważnie w oparciu o źródła symboliczne narracyjne i ikonograficzne – w taki sposób Autor określa korespondencję naukową oraz wszelkie manuskrypty dzieł wydanych lub niewydanych, a także rozmaite szkice i ilustracje, które pojawiały się w rozmaitych artykułach obok opisów wykorzystywanej w badaniach aparatury. Dokonany przez Autora przegląd reprezentatywnych pozycji z zakresu ogólnej literatury historyczno-naukowej i przyrodniczej, zarówno dawniejszej, jak i współczesnej, nie daje jednoznacznej odpowiedzi na pytanie o „prawdziwego” wynalazcę spektroskopu optycznego. Zgodnie z rozpowszechnionym mitem historiograficznym za konstruktorów i wynalazców tego przyrządu optycznego uznaje się dwóch niemieckich uczonych R. Bunsena i G. Kirchhoffa. Autor bardzo przekonująco obala to stanowisko, jednocześnie formułuje jasny i wyraźny cel swojego studium, a mianowicie, chce dociec, kto wynalazł spektroskop, a ściślej mówiąc pragnie wyjaśnić, jak powstał ten przyrząd optyczny. Zgodnie z tak postawionym pytaniem Autor określa przedmiot zainteresowania, jako genezę i ewolucję pierwszych aparatów spektroskopowych w okresie ograniczonym latami 1810–60. Podając krótką historię spektroskopii do 1860 roku. Autor opisuje podstawowe odkrycia w dziedzinie spektroskopii w latach 1810-60; co moim zdaniem, czytelnikowi słabo zorientowanemu w dziedzinie spektroskopii optycznej; znacznie ułatwia pojmowanie następujących rozdziałów książki.

Drugi rozdział swojej pracy Autor poświęcił odpowiedzi na następujące pytania – Czy spektroskop Bunsena – Kirchhoffa należy traktować, jako faktyczny przełom w budowie tego rodzaju instrumentarium, czy też jedynie, jako formę kontynuacji istniejącej już tradycji konstruktorskiej? – Czy dwaj niemieccy naukowcy są faktycznymi wynalazcami spektroskopu optycznego? Jako odpowiedź na te pytania zacytuję tutaj Autora: „... choć Bunsen i Kirchhoff zbudowali swój aparat widmowy bez modyfikacji innego przyrządu, np. teodolitu, ... ich konstrukcji nie można określić mianem nowatorskiej, mając na myśli zupełnie nowy rodzaj przyrządu, w tym przypadku, spektroskop”. Zdaniem Autora, opartym na skrupulatnej analizie źródeł naukowych, za przełomowe (w pewnym sensie) można uznać dwa aparaty skonstruowane przez von Steinheila dla Bunsena i Kirchhoffa – spektroskop spektrochemiczny i heliospektroskop. Trzeba jednak wziąć pod uwagę iż były to rozwiązania techniczne oparte na wielu koncepcjach „opracowanych i wypróbowanych we wcześniejszej praktyce badawczej”.

W trzecim rozdziale Autor rozwija myśl o kontynuacji i ewolucji procesu powstania spektroskopu optycznego, poddając skrupulatnej analizie kluczowe rozwiązania konstruktorskie aparaty spektroskopowej przed rokiem 1860. Podsumowując wyniki tego rozdziału Autor stwierdza, że „... pięć głównych typów spektroskopu optycznego powstało w latach 1810–39”; tzn. prawie dwadzieścia lat wcześniej od konstrukcji spektroskopu R. Bunsena i G. Kirchhoffa.

Najbardziej interesującym rozdziałem dla historyków jest rozdział czwarty, poświęcony „genezie spektroskopu na tle dziejów przyrządów naukowych”. „Spektroskop optyczny nie pojawił się nagle i znikąd” – tak ściśle ujmuje Autor treści tego rozdziału. W końcu można przytoczyć wynik jaki Autor podaje na zakończenie tego studium: „... spektroskop optyczny, choć był instrumentem badawczym powstałym w pierwszej połowie XIX w., ucieleśnił w sobie elementy trzech wielkich grup i zarazem tradycji historycznych przyrządów naukowych – matematycznych, optycznych i filozoficznych. Sam stał się przyrządem

filozoficznym, służąc licznym dyscyplinom przyrodniczym oraz technicznym, od astronomii i chemii po metalurgię, medycynę i meteorologię”.

Na zakończenie mogę powiedzieć, że książka Jacka Rodzenia jest bardzo atrakcyjna bo napisana jest prostym i klarownym językiem, mimo iż przedmiot rozważań Autora jest wystarczająco skomplikowany. Polecam tę książkę nie tylko historykom, specjalistom z dziedziny optyki i spektroskopii, ale także studentom i wykładowcom szkół wyższych interesujących się historią nauki. Jest to wyjątkowa książka na polskim rynku księgarskim.

Sergei Vdovenko
Instytut Chemii Bioorganicznej i Nafty
Akademia Nauk Ukrainy, Kijów, Ukraina

A. Szewczyk, A. Wiśniewski, R. Puźniak, H. Szymczak, **Magnetyzm i nadprzewodnictwo**, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2012, s. 286, oprawa miękka

Książka *Magnetyzm i nadprzewodnictwo* autorstwa Andrzeja Szewczyka, Andrzeja Wiśniewskiego, Romana Puźniaka i Henryka Szymczaka, została napisana przede wszystkim z myślą o czytelnikach zainteresowanych badaniami właściwości magnetycznych i nadprzewodzących materiałów. W chwili obecnej na polskim rynku wydawniczym jest to publikacja, którą można uznać za najbardziej kompletne podsumowanie zagadnień w dziedzinie magnetyzmu i nadprzewodnictwa. Z tego też powodu stanowi ważną pozycję literaturową w tej dziedzinie zalecaną młodej kadrze naukowej i inżynierskiej. Książka wydaje się być również przydatna dla doświadczonych naukowców, pragnących uzupełnić swoją dotychczasową wiedzę o nowe informacje. Mocną stroną publikacji jest jej bardzo przystępny język i przejrzysty sposób prezentacji, który odnosi się zarówno do omówienia podstawowych pojęć w przedmiocie jak i wyjaśnienia złożonych modeli oraz teorii dotyczących zjawisk magnetycznych i nadprzewodnictwa. Książka zawiera zarówno najnowsze informacje w rozważonej tematyce, jak i te dobrze znane oraz udokumentowane. Jako kolejny walor książki należy wymienić skorowidz, który umożliwia czytelnikom wygodne szukanie potrzebnych informacji co sprawia, że pozycja ta może być uznawana za przystępne i aktualne kompendium w dziedzinie magnetyzmu i nadprzewodnictwa „szukasz i znajdziesz informacje”. Co więcej jest to książka, która niesie w sobie bogatą analizę opartą o wieloletnie doświadczenia dydaktyczne oraz głębokie przemyślenia Autorów. W moim przekonaniu taka synteza wiedzy, podawana w różnych formach, takich jak „Komentarz”, „Dla przypomnienia”, „Dygresja”, „Uwaga”, zdecydowanie ułatwia szybkie zrozumienie tematu.

Pod względem kompozycyjnym, recenzowana książka, poza wstępem i skorowidzem, składa się z 17 rozdziałów, tworzących materiały dwóch części tj. magnetyzmu i nadprzewodnictwa. Książka zawiera prawie wszystkie podstawowe pojęcia, zatem czytelnicy zostają wyposażeni w ogólny przegląd zagadnień z zakresu tych dwóch dziedzin. Styl językowy oraz słowa kluczowe używane przez Autorów są proste lecz nie zawsze na poziomie akademickim. Układ książki jest klarowny. Wszystkie te elementy sprawiają, że nawet czytelnicy rozpoczynający studia w zakresie magnetyzmu i nadprzewodnictwa nie będą mieli trudności ze zrozumieniem tematu.

W rozdziałach 1, 2, 3 (*Mikroskopowe źródła momentów magnetycznych; Wpływ pola magnetycznego na momenty magnetyczne; Opis termodynamiczny układu wielu momentów magnetycznych*), wprowadzono i omówiono podstawowe definicje i pojęcia związane ze zjawiskami z udziałem pola magnetycznego. Treści tych rozdziałów można uznać za trudne dla niektórych czytelników, gdyż wymagają

znajomości nieco bardziej skomplikowanego aparatu matematycznego. Niemniej jednak, materiały te są nieodzowną częścią książki i stanowią wstępne przygotowanie do zrozumienia skomplikowanych zjawisk fizycznych, opisanych w następujących rozdziałach.

Rozdziały 4–9 (*Układy zlokalizowanych, nieoddziałujących ze sobą momentów magnetycznych; Oddziaływania pomiędzy momentami magnetycznymi; Złożone układy magnetyczne – przykłady, Magnetyzm pasmowy; Materiały o silnie skorelowanych elektronach – Magnetyzm przejściowy wędrowno-zlokalizowany; Wzbudzenia magnetyczne*) są zbiorem opisów zjawisk magnetycznych. W tych rozdziałach, Autorzy przedstawiają wielorakie spojrzenie na zachowania układów magnetycznych. Zachowania te są rozważane w zależności od rodzaju oddziaływań pomiędzy momentami magnetycznymi, będącymi pod wpływem różnych czynników, zarówno zewnętrznych (pole magnetyczne, temperatura...) jak i wewnętrznych (pole molekularne, pole krystaliczne, anizotropia, ...).

W rozdziale 10 (*Przejścia fazowe*), Autorzy zajmują się przejściami fazowymi, omawiają bardzo ważne modele oraz ich możliwe zastosowania odnoszące się do konkretnych przypadków. Jest to przydatny rozdział, gdyż zdarza się nawet doświadczonym badaczom napotykać na pewne trudności dotyczące rozróżniania modeli i ich stosowania w konkretnych przypadkach.

Rozdział 11 (*Magnetoelektronika*), podobnie jak rozdział 8 (*Materiały o silnie skorelowanych elektronach – Magnetyzm przejściowy wędrowno-zlokalizowany*), poświęcony jest omówieniu nowych dyscyplin w dziedzinie magnetyzmu i nadprzewodnictwa. Są to bardzo aktualne problemy w badaniach podstawowych i aplikacyjnych. Zatem, czytelnicy mogą znaleźć tutaj pożyteczne informacje, które również mogą stać się interesującym wyzwaniem dla adeptów nauki.

Sześć kolejnych rozdziałów, 12–17, drugiej części książki dotyczącej nadprzewodnictwa, stanowią następujące tytuły: *Właściwości stanu nadprzewodzącego; Fenomenologiczna teoria Ginzburga-Landaua; Mikroskopowy opis stanu nadprzewodzącego-zarys teorii BCS; Przegląd materiałów wykazujących nadprzewodnictwo; Zjawisko Josephsona i nadprzewodnikowy interferometr kwantowy; Prądy krytyczne i materia wirów*. W rozdziałach 12–14, Autorzy przypominają elementarne pojęcie teorii nadprzewodnictwa, rozwijane w latach 60. XX wieku, głównie przez: Ginzburga, Landaua, Londonów, Bardena, Coopera oraz Schrieffera.

W rozdziale 15 (*Przegląd materiałów wykazujących nadprzewodnictwo*) Autorzy dokonują przeglądu znanych nadprzewodników, począwszy od pierwiastków nadprzewodzących przez dobrze znane związki takie jak Nb₃Ge, fazy Chevrela; aż do ostatnio odkrytych nadprzewodników na bazie FeAs. Rozdział 16 (*Zjawisko Josephsona i nadprzewodnikowy interferometr kwantowy*), odnosi się do aspektów zastosowania materiałów wykorzystujących efekty Josephsona. Ostatni rozdział 17 (*Prądy krytyczne i materia wirów*) Autorzy poświęcają omówieniu zagadnień związanych z prądem krytycznym i zachowaniem wirów w nadprzewodnikach wysokotemperaturowych.

Oceniając książkę z punktu widzenia merytorycznego, chciałbym podkreślić dwie pozytywne rzeczy. Jedną to aktualność i ranga omawianych zagadnień, druga to przejrzysty i prosty sposób ich przedstawienia. Niestety ta bardzo wartościowa książka nie jest pozbawiona błędów. Poniżej wymieniam niektóre uwagi, które moim zdaniem warto uwzględnić w kolejnych wydaniach.

Należy poprawić stosowaną terminologię, np. „lantanowce nazywane też ziemiami rzadkimi” (s. 14). „grupa ziem rzadkich” (s. 15) – powinno być pierwiastkami lub metalami ziem rzadkich.

Sądzę, że wprowadzanie podziału „prawo Curie dla ferromagnetyków”, „prawo Curie dla antyferromagnetyków” nie jest dobrym podejściem. Ogólnie rzecz biorąc, prawo Curie i jego modyfikowane wersje (prawo Curie-Weissa i modyfikowane prawo Curie-Weiss), mają sens fizyczny tylko w obszarze paramagnetycznym. Znak parametru θ (we wzorze 05.32) może jedynie sugerować dominujący typ oddziaływań lecz nie może wskazywać jaki jest typ uporządkowania w badanym związku. Dla ferro- lub antyferromagnetyków, eksperymentalna wartość parametru θ może mieć wartość zarówno dodatnią jak i ujemną.

Uważam, że lepiej używać „niskie natężenie pola magnetycznego”, „wysokie natężenie pola magnetycznego” niż „słabe pole magnetyczne” i „silne pole magnetyczne” (s. 97).

Nie podoba mi się nowa terminologia „magnetyzm przejściowy”, „magnetyzm wędrowny”, „magnetyzm zlokalizowany” (s. 151). Zamiast „magnetyzm przejściowy” proponowałbym dualny charakter lub dwoistość wędrownego i zlokalizowanego charakteru elektronów, zamiast „magnetyzm wędrowny”, magnetyzm elektronów wędrownych, zamiast „magnetyzm zlokalizowany”, magnetyzm momentów zlokalizowanych.

Opis do rysunku 15.6 wymaga zmian, bowiem nie istnieje tzw. „struktura krystalograficzna nadprzewodników ciężkofermionowych” oraz „struktura URu₂Si₂”.

Niestety książka nie jest wolna od nieprecyzyjnych określeń, wymieniam niektóre z nich: Rys 01.5: Trudno zgodzić się z opisem tego rysunku, skoro Sc i Zn oraz La i Lu nie należą do „pierwiastków posiadających niezerowy moment magnetyczny – o niezapełnionych powłokach...”

Rys 05.11: Brakuje oznakowania krzywych odpowiadających odpowiednim wartościom $J = 1/2$, oraz ∞ .

Wzór na podatność molową podany w równaniu 02.23 jest błędny.

Mam zastrzeżenie do podawanej wartości, ~ 3 eV (s. 151), jako wskaźnikowej wartości oddziaływania kulombowskiego, pomiędzy elektronami w materiałach o silnie skorelowanych elektronach. W rzeczywistości, oddziaływanie kulombowskie w ciężkofermionowych związkach mogą mieć znacznie niższe energie, rzędu kilku meV lub nawet mniej.

Ze zdaniem „Poniżej tzw. temperatury Kondo, która dla większości materiałów zawiera się w przedziale od ~ 1 do ~ 40 K...” (s. 156) muszę niestety polemizować, gdyż oznaczałoby to, że zakres temperatury Kondo (T_K) w różnych grupach materiałów (domieszki magnetyczne, f-elektronowe, sieci Kondo, „itd.) jest taki sam. W rzeczywistości wartości temperatury Kondo są różne i mogą przyjmować zarówno bardzo małe wartości, rzędu kilku kelwinów lub mniej (układy ciężkofermionowe, kropki kwantowe), jak i wartości znacznie większe od 40 K, rzędu kilkuset kelwinów (w domieszkowanych układach Kondo).

Mam zastrzeżenie do zdania: „W rezultacie podatność magnetyczna materiału staje się mniejsza, niż wynikałoby to z prawa Curie i procentowej zawartości domieszek magnetycznych” (str. 156). To stwierdzenie jest prawdziwe lecz należy zaznaczyć że dla obszaru temperatur poniżej temperatury Kondo.

Nie zgadzam się ze zdaniem „Funkcje falowe elektronów 4f i elektronów d prawie nie przykrywają się” (s. 158), które odnosi się do sieci Kondo – badania wykazują, że jest wręcz przeciwnie i na poziomie energii Fermiego obserwuje się silną hybrydyzację f-d, w wyniku której masa efektywna elektronów jest zwiększona.

Dobór materiałów i zagadnień omawianych w książce jest kwestią suwerennego wyboru Autorów. Niemniej jednak, osobiście czuję niedosyt związany z brakiem pewnych istotnych tematów. W dziale poświęconym magnetyzmowi warto omówić także takie zagadnienia jak: magnetyzm molekularny, układ niskowymiarowy, fluktuacje spinowe, pośrednia wartościowość, ciecze nielandauowskie. W przeglądzie dotyczącym nadprzewodników warto omówić przypadki dotyczące: nadprzewodników policyklicznych węglowodorów aromatycznych domieszkowanych metalami alkalicznymi, nadprzewodników niecentrosymmetrycznych, nadprzewodnictwa indukowanego polem magnetycznym lub ciśnieniem.

Na zakończenie chciałbym wyraźnie podkreślić, iż mimo dostrzeżonych drobnych potknięć, uważam książkę „Magnetyzm i nadprzewodnictwo” autorstwa Andrzeja Szewczyka, Andrzeja Wiśniewskiego, Romana Puźniaka i Henryka Szymczaka za bardzo wartościową lekturę, którą z pełnym przekonaniem rekomenduję wszystkim czytelnikom zainteresowanym tematyką magnetyzmu i nadprzewodnictwa. Szczególnie polecam ją jako podręcznik dla studentów fizyki, chemii i inżynierii materiałowej.

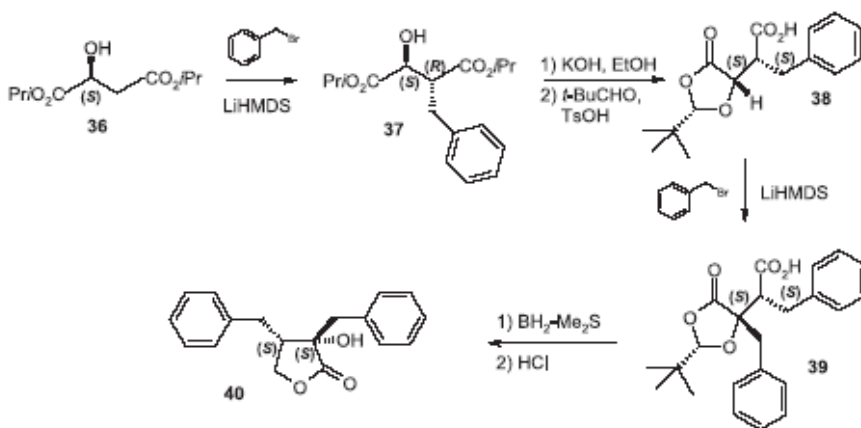
Vinh Hung Tran

Instytut Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych, PAN, Wrocław

INFORMACJE

ERRATA DO ZESZYTU:

Wiad. Chem., 2013, 67, 9-10, s. 953, Schemat 8



INFORMACJE REDAKCJI „WIADOMOŚCI CHEMICZNYCH”

CENY PRENUMERATY NA ROK 2014

Redakcja miesięcznika PTCh „Wiadomości Chemiczne” zawiadamia, że wysokość prenumeraty rocznej „Wiadomości Chemicznych” za 2014 r. będzie wynosiła **200 zł + 5% VAT** dla instytucji i niezrzeszonych prenumeratorów indywidualnych. Dla członków PTChem **20 zł**. Należność za prenumeratę prosimy przekazywać na konto:

Bank PEKAO SA
Oddział we Wrocławiu
pl. Powstańców Śl. 9, 50-950 Wrocław
Redakcja „Wiadomości Chemiczne”
NRB 48 1240 6670 1111 0000 5649 8781

Prenumerata „Wiadomości Chemicznych” dla członków PTCh, połączona z opłatą składek członkowskich, jest znacznie niższa i przedstawia się następująco:

- prenumerata „Wiadomości Chemicznych” na rok 2014 wraz ze składką członkowską, w ramach której dostarczany jest „Orbital”, wynosi **70 zł** (składka – 50 zł, prenumerata – 20 zł);
- emeryci, doktoranci oraz studenci płacą **35 zł** (składka – 15 zł, prenumerata – 20 zł); a nauczyciele szkół średnich i podstawowych płacą **40 zł** (składka – 20 zł, prenumerata – 20 zł).

Członkowie PTCh, którzy zechcą zaprenumerować „Wiadomości Chemiczne” na podanych tu warunkach, proszeni są o wnoszenie opłat na konto:

PTCh Warszawa, ul. Freta 16
Bank BGŻ
54 2030 0045 1110 0000 0261 6290

PODZIĘKOWANIA

Komitet Redakcyjny „Wiadomości Chemicznych” pragnie złożyć słowa podziękowania za okazaną pomoc i wsparcie finansowe w roku 2013:

- Panu prof. dr hab. Henrykowi Koroniakowi, Dziekanowi Wydziału Chemii Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu,
- Panu prof. dr hab. Andrzejowi Trochimczukowi, Dziekanowi Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej,
- Panu prof. dr hab. Andrzejowi Jeżowskiemu, Dyrektorowi Instytutu Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych im. Włodzimierza Trzebiatowskiego PAN we Wrocławiu,
- Pani prof. dr hab. Annie M. Trzeciak, Dziekan Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego,
- Firmie Farmaceutycznej Merck Sp. z o.o.

Kierujemy również bardzo serdeczne słowa podziękowania dla wszystkich Recenzentów i Autorów, którzy współpracowali z nami w roku 2013. To właśnie dzięki ich pracy możliwe było utrzymanie wysokiego poziomu naukowego czasopisma.

prof. dr hab. Zdzisław Latajka
Redaktor Naczelny

WYRÓŻNIONE PRACE DOKTORSKIE LUB HABILITACYJNE

Redakcja „Wiadomości Chemicznych” w porozumieniu z Radą Redakcyjną podjęła decyzję o utworzeniu nowego działu, zatytułowanego „Wyróżnione prace doktorskie i habilitacyjne”. Redakcja przyjmuje do publikacji artykuły oparte na pracach doktorskich lub habilitacyjnych, które zostały wyróżnione przez Rady Wydziałów, przed którymi toczyły się odpowiednie procesy.

Objętość prac nie powinna przekraczać piętnastu stron maszynopisu. Artykuły powinny zawierać: przedstawienie doniosłości podjętej tematyki badawczej, cel rozprawy doktorskiej lub habilitacyjnej oraz w miarę zwięzły opis uzyskanych wyników przedstawiony w możliwie przystępny sposób a także wnioski końcowe.

W notce biograficznej autora poza standardowymi informacjami powinny zostać zamieszczone następujące dane: termin obrony pracy doktorskiej lub kolokwium habilitacyjnego, Rada Wydziału, przed którą toczył się przewód, nazwisko promotora (dotyczy rozpraw doktorskich) oraz nazwiska recenzentów.

Serdecznie zapraszamy doktorów habilitowanych oraz doktorów, których prace zostały wyróżnione w ciągu ostatniego roku do nadsyłania swoich prac.

**LISTA RECENZENTÓW WSPÓŁPRACUJACYCH
Z REDAKCJĄ „WIADOMOŚCI CHEMICZNYCH” W LATACH 2012-13**

prof. zw. dr hab. inż. Stanisław Błażewicz

Akademia Górniczo-Hutnicza im. Stanisława Staszica w Krakowie; Wydział Inżynierii Materiałowej i Ceramiki; Katedra Biomateriałów

dr hab. inż. Katarzyna Borowska

Uniwersytet Technologiczno-Przyrodniczy im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich w Bydgoszczy

dr Anna Bodzoń-Kułakowska

Akademia Górniczo-Hutnicza im. Stanisława Staszica w Krakowie; Wydział Inżynierii Materiałowej i Ceramiki

prof. dr hab. Stanisław Boryczka

Śląski Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Katedra i Zakład Chemii Organicznej

prof. dr hab. Jerzy Boryski

Instytut Chemii Bioorganicznej PAN

prof. zw. dr hab. Wanda Brzyska

Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej; Wydział Chemii; Zakład Chemii Ogólnej i Koordynacyjnej

prof. zw. dr hab. inż. Bogdan Burczyk

Politechnika Wrocławska; Wydział Chemiczny; Wydziałowy Zakład Technologii Organicznej i Farmaceutycznej

prof. zw. dr hab. Bogusław Buszewski

Wydział Chemii UMK, Katedra Chemii Środowiska i Bioanalitiky

dr hab. Lech Celewicz

Uniwersytet A. Mickiewicza Wydział Chemii Pracownia Chemii Nukleozydów i Nukleotydydów

prof. zw. dr hab. inż. Jerzy Feliks Choma

Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach; Wydział Matematyczno-Przyrodniczy; Instytut Chemii

dr Grażyna Chwatko

Uniwersytet Łódzki; Wydział Chemii; Katedra Chemii Środowiska

prof. dr hab. Leszek Adam Czepirski

Akademia Górniczo-Hutnicza im. Stanisława Staszica w Krakowie; Wydział Energetyki i Paliw, Katedra Chemii Węgla i Nauk o Środowisku

prof. dr hab. Jerzy Datka

Uniwersytet Jagielloński; Wydział Chemii; Zakład Chemii Nieorganicznej

dr Krzysztof Drabent

Uniwersytet Wrocławski; Wydział Chemii

dr hab. inż. Krystyna Jolanta Dzierzbicka

Politechnika Gdańska; Wydział Chemiczny; Katedra Chemii Organicznej

dr inż. Mateusz Fijałkowski

Technicka Unverzita w Liberci, Institute for Nanomaterials, Advanced Technology and Innovation

prof. dr hab. Jolanta Floryszak-Wieczorek

Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu; Wydział Ogrodnictwa i Architektury Krajozbrazu; Katedra Fizjologii Roślin

prof. dr hab. Andrzej Wincenty Gamian

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu; Wydział Lekarski; Katedra i Zakład Biochemii Lekarskiej

prof. dr hab. inż. Roman Gancarz

Politechnika Wrocławska; Wydział Chemiczny; Wydziałowy Zakład Technologii Organicznej i Farmaceutycznej

prof. zw. dr hab. Jacek Gliński

Uniwersytet Wrocławski; Wydział Chemii

prof. dr hab. Jolanta Gromadzińska

Instytut Medycyny Pracy im. Prof. J. Nofera, Zakład Toksykologii i Kancerogenezy

prof. dr hab. Grzegorz Grynkiewicz

Instytut Farmaceutyczny, ul. Rydygiera 8, 01-793 Warszawa

prof. dr hab. Hanna Maria Gulińska

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu; Wydział Chemii; Zakład Dydaktyki Chemii

prof. dr hab. Jerzy Kazimierz Hanuza

Uniwersytet Ekonomiczny we Wrocławiu; Wydział Inżynieryjno-Ekonomiczny; Instytut Chemii i Technologii Żywności

dr hab. inż. Andrzej Huczko

Uniwersytet Warszawski; Wydział Chemii

dr Agnieszka Masajada

Politechnika Wroclawska, Instytut Fizyki

prof. dr hab. inż. Stefan Jankowski

Politechnika Łódzka; Wydział Chemiczny; Instytut Chemii Organicznej

prof. dr hab. Bronisław Jańczuk

Katedra Chemii Fizycznej, Wydział Chemii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie

prof. zw. dr hab. inż. Paweł Kazimierz Kafarski

Politechnika Wroclawska; Wydział Chemiczny; Wydziałowy Zakład Chemii Bioorganicznej

dr hab. inż. Aleksandra Kołodziejczyk

Uniwersytet Gdański, Wydział Chemii, Katedra Chemii Medycznej

prof. dr hab. Marek Andrzej Kojdecki

Wojskowa Akademia Techniczna im. Jarosława Dąbrowskiego; Wydział Cybernetyki; Instytut Matematyki i Kryptologii

dr Edyta Kostrzewa-Susłow

Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu; Wydział Nauk o Żywności; Katedra Chemii

prof. dr hab. inż. Małgorzata Kotulska

Politechnika Wroclawska, Instytut Inżynierii medycznej i Pomiarowej

prof. dr hab. Teresa Kowalik-Jankowska

Uniwersytet Wroclawski; Wydział Chemii

prof. dr hab. Marek Andrzej Kojdecki

Wojskowa Akademia Techniczna im. Jarosława Dąbrowskiego; Wydział Cybernetyki; Instytut Matematyki i Kryptologii

prof. dr hab. czł. koresp. PAN Henryk Kozłowski

Uniwersytet Wrocławski; Wydział Chemii

prof. dr hab. Stanisław Krompiec

Uniwersytet Śląski w Katowicach, Wydział Matematyki, Fizyki i Chemii

prof. dr hab. Bogusław Kazimierz Kryczka

Uniwersytet Łódzki; Wydział Chemii; Katedra Chemii Organicznej i Stosowanej

prof. dr hab. Andrzej Książczak

Politechnika Warszawska; Wydział Chemiczny; Zakład Materiałów Wysokoenergetycznych

prof. dr hab. Przemysław Kubisa

Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN

prof. dr hab. Stanisław Lamparski

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu; Wydział Chemii; Zakład Chemii Fizycznej

prof. dr hab. Stanisław Leśniak

Uniwersytet Łódzki; Wydział Chemii, Katedra Chemii Organicznej i Stosowanej

prof. dr hab. Jarosław Lewkowski

Uniwersytet Łódzki, Wydział Chemii

prof. dr hab. Beata Liberek

Uniwersytet Gdański; Wydział Chemii; Katedra Chemii Organicznej

prof. dr hab. Teodozja Lipińska

Uniwersytet Przyrodniczo-Humanistyczny w Siedlcach, Instytut Chemii

prof. dr hab. Stefan Lis

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza; Wydział Chemii

prof. dr hab. Jerzy Lisowski

Uniwersytet Wrocławski, Wydział Chemii

prof. dr hab. Eugeniusz Antoni Łągiewka

Uniwersytet Śląski w Katowicach, Wydział Informatyki i Nauki o Materiałach

prof. dr hab. inż. Maria Madej-Lachowska

Polska Akademia Nauk, Instytut Inżynierii Chemicznej

prof. dr hab. inż. czł. koresp. PAN Bogusław Major

Instytut Metalurgii i Inżynierii Materiałowej PAN, Kraków

prof. zw. dr hab. inż. Andrzej Wiktor Maranda

Wojskowa Akademia Techniczna im. Jarosława Dąbrowskiego; Wydział Nowych Technologii i Chemii

dr hab. Katarzyna Małolepsza-Jarmołowska

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku

dr Agata Markowska-Szczupak

Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie; Wydział Technologii i Inżynierii Chemicznej; Instytut Technologii Chemicznej Nieorganicznej i Inżynierii Środowiska

dr hab. inż. Witold Zygmunt Mielcarek

Instytut Elektrotechniki

prof. dr hab. Roman Mieczysław Mierzecki

Polska Akademia Nauk; Wydział I Nauk Humanistycznych i Społecznych; Komitet Historii Nauki i Techniki

prof. dr hab. Konrad Misiura

Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum w Bydgoszczy
Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych

prof. dr hab. inż. Jan Mosio-Mosiewski

Instytut Ciężkiej Syntezy Organicznej

prof. dr hab. inż. Jacek Młochowski

Politechnika Wrocławska; Wydział Chemiczny;

prof. dr hab. Krystyna Nowińska

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza; Wydział Chemii, Zakład Katalizy Heterogenicznej

prof. dr hab. inż. Aleksandra Barbara Olma

Politechnika Łódzka; Wydział Chemiczny; Instytut Chemii Organicznej

dr Marcin Olszewski

Politechnika Gdańska, Katedra Mikrobiologii

prof. dr hab. Kazimierz Orzechowski

Uniwersytet Wrocławski, Wydział Chemii

prof. dr hab. czł. koresp. PAN Stanisław Penczek

Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN

prof. dr hab. Marek Pietraszkiewicz

Polska Akademia Nauk w Warszawie, Instytut Chemii Fizycznej

prof. dr hab. inż. Jacek Pięłowski

Politechnika Wrocławska; Wydział Chemiczny; Wydziałowy Zakład Inżynierii i Technologii Polimerów

dr hab. Piotr Piszczek

Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Wydział Chemii

prof. dr hab. Florian Paweł Pruchnik

Uniwersytet Wrocławski; Wydział Chemii

prof. dr hab. inż. Janusz Rachoń

Politechnika Gdańska; Wydział Chemiczny; Katedra Chemii Organicznej

prof. dr hab. inż. Gabriel Rokicki

Politechnika Warszawska; Wydział Chemiczny; Katedra Chemii i Technologii

prof. dr hab. Krzysztof Rolka

Uniwersytet Gdański; Wydział Chemii; Katedra Chemii Bioorganicznej

dr Grzegorz Rusek

Uniwersytet Wrocławski, Wydział Chemii

prof. dr hab. inż. Wojciech Sas

Politechnika Warszawska; Wydział Chemiczny; Zakład Chemii Organicznej

prof. dr hab. Grzegorz Schroeder

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza; Wydział Chemii; Zakład Chemii Supramolekularnej

prof. dr hab. Ignacy Zenon Siemion

Uniwersytet Wrocławski; Wydział Chemii

prof. dr hab. inż. Jacek Mikołaj Skarżewski

Politechnika Wrocławska; Wydział Chemiczny; Wydziałowy Zakład Chemii Organicznej

prof. dr hab. inż. Wincenty Antoni Skupiński

Politechnika Warszawska; Wydział Chemiczny; Zakład Materiałów Wysokoenergetycznych

prof. dr hab. Jadwiga Sołoducho

Politechnika Wrocławska; Wydział Chemiczny; Wydziałowy Zakład Chemii Medycznej i Mikrobiologii

prof. dr hab. Stanisław Kazimierz Sobiak

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu; Wydział Farmaceutyczny; Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych

prof. dr hab. Mirosław Soszyński

Uniwersytet Łódzki; Wydział Biologii i Ochrony Środowiska; Katedra Biofizyki Molekularnej

dr hab. Piotr Tadeusz Stefanowicz

Uniwersytet Wrocławski; Wydział Chemii

prof. dr hab. Wiesław Stanisław Stręk

Polska Akademia Nauk, Instytut Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych

prof. zw. dr hab. Zbigniew Szewczuk

Uniwersytet Wrocławski; Wydział Chemii

prof. dr hab. Anna Szmyrka-Grzebyk

Polska Akademia Nauk, Instytut Niskich Temperatur i Badań Strukturalnych

prof. dr hab. Artur Piotr Terzyk

Uniwersytet Mikołaja Kopernika; Wydział Chemii

prof. zw. dr hab. inż. Janusz Tadeusz Trawczyński

Politechnika Wrocławska; Wydział Chemiczny; Zakład Chemii i Technologii Paliw

prof. zw. dr hab. inż. Andrzej Witold Trochimczuk

Politechnika Wrocławska; Wydział Chemiczny; Wydziałowy Zakład Materiałów Polimerowych i Węglowych

dr hab. Lilianna Trynda-Lemiesz

Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich; Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej; Katedra i Zakład Chemii Analitycznej

prof. zw. dr hab. Anna Maria Trzeciak

Uniwersytet Wrocławski; Wydział Chemii

dr Katarzyna Elżbieta Wajda-Hermanowicz

Uniwersytet Wrocławski; Wydział Chemii

prof. dr hab. Monika Ewa Waksmundzka-Hajnos

Uniwersytet Medyczny w Lublinie; Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej; Katedra Chemii

prof. dr hab. Maciej Wiśniewski

Politechnika Poznańska; Wydział Technologii Chemicznej; Instytut Technologii i Inżynierii Chemicznej

prof. dr hab. Zbigniew Krzysztof Wróbel

Polska Akademia Nauk, Instytut Chemii Organicznej

prof. dr hab. inż. Jan Zawadiak

Politechnika Śląska, Katedra Technologii Chemicznej Organicznej i Petrochemii



II Ogólnopolskie Forum Chemii Nieorganicznej Horyzonty Chemii

Wrocław, 7–10 września 2014

W dniach od 7 do 10 września 2014 roku, na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego odbędzie się:

II Ogólnopolskie Forum Chemii Nieorganicznej.

Głównym tematem Forum jest określenie wiodących i perspektywicznych obszarów szeroko pojętej chemii nieorganicznej. Podczas konferencji zostaną zaprezentowane najważniejsze osiągnięcia i aktualne wyniki badań naukowych, będzie także okazja do dyskusji i wymiany doświadczeń.

Oczekujemy, że spotkanie uczonych o znakomitym dorobku naukowym z doktorantami i młodymi pracownikami nauki przyczyni się do określenia wizji i perspektyw rozwoju chemii, a także pozwoli nawiązać ciekawą współpracę.

W trakcie Forum przedstawimy 60-letni dorobek chemii na Uniwersytecie Wrocławskim, restytuowanej w 1954 roku po wojennej przerwie.

Zapraszamy do udziału w Forum wszystkich zainteresowanych badaniami w zakresie współczesnej chemii nieorganicznej, a przede wszystkim młodych adeptów nauki, doktorantów i studentów oraz nauczycieli chemii wraz z uczniami.

Szczegółowe informacje zamieszczone są na stronie: <http://fchn.chem.uni.wroc.pl>

*prof. Anna Trzeciak
przewodnicząca Komitetu Naukowego*

Redakcja „Wiadomości Chemicznych” informuje, że są u nas do nabycia następujące pozycje „Biblioteki Wiadomości Chemicznych”:

Nomenklatura chemii nieorganicznej. Zalecenia 1990, red. Z. Stasicka, cena 25 zł
Podstawowa terminologia stereochemii oraz Słownik podstawowych terminów w nauce o polimerach. Zalecenia 1996, red. O. Achmatowicz, B. Szechner i P. Kubisa, cena 12 zł

Nomenklatura węglowodanów. Zalecenia 1996, tłum. i red. T. Sokołowska i A. Wiśniewski, cena 18 zł

I.Z. Siemion, *Bronisław Radziszewski i lwowska szkoła chemii organicznej*, cena 18 zł

K. Maruszewski, *Fizykochemia molekuł zamkniętych w zeolitach i zol-żelach*, cena 18 zł

Praca zbiorowa, *Uporządkowane materiały mezoporowate*, red. B. Burczyk, cena 18 zł

Skorygowana nomenklatura rodników, jonów, jonorodników i podobnych indywiduali chemicznych. Zalecenia 1993, red. T. Sokołowska i A. Wiśniewski, cena 15 zł

I.Z. Siemion, *Lutum sapientiae, czyli Notatek chaotycznych część pierwsza*, cena 18 zł

M. Zabłocka-Malicka, *Ruchliwość jonów w podwójnych układach stopionych soli*,
cena 8 zł.

Praca zbiorowa, *Nanomateriały*, red. D. Hreniak, W. Łojkowski, W. Stręć, M. Suszyńska, cena 25 zł.

Praca zbiorowa, *Ogniwa paliwowe – nowe kierunki rozwoju*, red. H. Drulis, J. Hanuza, D. Hreniak, M. Miller, G. Paściak, W. Stręć, cena 20 zł

Glosariusz nazw klas związków organicznych i reaktywnych produktów pośrednich oparty na strukturze (Zalecenia IUPAC 1994), red. i tłum. F. Kaźmierczak i J. Gawroński, cena 16 zł.

Od substacji prostych do życia. Świat RNA – początki życia na Ziemi, Zdzisław Chilmonczyk – NAKŁAD WYCZERPANY.

Profesor Bogusława Jeżowska-Trzebiatowska. 1908–1991 w setną rocznicę urodzin, cena 12,00 zł.

Chemia koordynacyjna w Polsce. Część I, cena 17,50 zł.

Chemia koordynacyjna w Polsce. Część II, cena 17,50 zł.

Chemosensory optyczne oraz materiały rozpoznawcze dla jonów metali w roztworach, Krzysztof Kledzik, cena 22,00 zł.

Obliczenia teoretyczne stałej ekranowania magnetycznego i stałych strzężeń spinowo-spinowych. Teobald Kupka cena 20,00 zł.

Książki wysyłamy na koszt zamawiającego. Zamówienia prosimy kierować pod adresem: Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław. Opłaty należy wносить na konto: Bank PEKAO SA O/Wrocław, Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, NRB 48 1240 6670 1111 0000 5649 8781.

REGULAMIN I INFORMACJE DLA AUTORÓW PUBLIKUJĄCYCH W CZASOPIŚMIE „WIADOMOŚCI CHEMICZNE”

1. Informacje ogólne

„Wiadomości Chemiczne” są recenzowanym czasopismem naukowym Polskiego Towarzystwa Chemicznego, które publikuje przede wszystkim artykuły przeglądowe. Ponadto publikowane są tutaj inne **wartościowe** materiały o charakterze edukacyjno-informacyjnym takie jak: artykuły oparte na pracach doktorskich lub habilitacyjnych, które zostały wyróżnione przez Rady Wydziałów, przed którymi toczyły się odpowiednie procesy; materiały informacyjne na temat uczonych oraz jednostek naukowych/firm chemicznych lub pokrewnych chemii; materiały o aktualnych osiągnięciach w szeroko pojętych naukach chemicznych.

Dodatkową ofertę Wydawnictwa stanowią dwie odrębne serie, „Biblioteka Wiadomości Chemicznych” oraz seria „Habilitacje”. W serii „Biblioteka Wiadomości Chemicznych” publikowane są dłuższe artykuły przeglądowe lub monografie poświęcone ważnym i aktualnym problemom współczesnej chemii, w ramach serii wydawniczej pod nazwą „Habilitacje” mogą być publikowane prace habilitacyjne z obszaru chemii. Zważywszy, że zgodnie z ustawą, dopuszczalne jest przedstawianie rozpraw habilitacyjnych albo w formie monografii, albo w formie pliku powiązanych publikacji, poprzedzonych omówieniem w języku polskim (tzw. autoreferatem), Redakcja przewiduje drukowanie obydwu tych wariantów. Autorzy, którzy chcieliby takie prace napisać, powinni wcześniej skontaktować się z Redakcją, a następnie przesłać wstępnie przygotowaną publikację (redagowaną na wzór artykułów w czasopiśmie „Wiadomości Chemicznych”) lub informację na temat przygotowywanej pracy – tytuł przygotowywanej publikacji, przybliżoną liczbę stron, tabel, rysunków. W chwili obecnej Redakcja nie posiada środków na finansowanie prac w serii „Biblioteka Wiadomości Chemicznych” oraz serii „Habilitacje”. W zależności od sytuacji finansowej Wydawnictwa, Redakcja zastrzega sobie prawo negocjacji kosztów druku z autorami lub Instytucjami zlecającymi druk.

„Wiadomości Chemiczne” znajdują się na liście czasopism punktowanych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Zawartość czasopisma dostępna jest zarówno w formie drukowanej jak i elektronicznej. Elektroniczny dostęp do pełnych tekstów prac jest możliwy poprzez stronę Dolnośląskiej Biblioteki Cyfrowej, <http://www.dbc.wroc.pl/>.

Anglojęzyczne streszczenia wszystkich opublikowanych prac są dostępne na stronie internetowej „Wiadomości Chemicznych”, <http://old.pages.wchuwr.pl/wiadchem.html>.

Czasopismo od wielu lat jest indeksowane/abstraktowane w dwóch bazach danych (Chemical Abstracts oraz AGRO), a od roku 2012 zostały umieszczone w bazie Polskiej Bibliografii Naukowej, <https://pbn.nauka.gov.pl/journals/24384>.

2. Informacje dla autorów na temat wymagań i zasad publikowania prac

- Prace nie były wcześniej publikowane, ani nie są złożone w redakcji innego czasopisma.
- Autorzy prac stosują się do wymagań praw autorskich tzn. w przypadku zamieszczania rysunków, tabel itp., pochodzących z opracowań opublikowanych w innych czasopismach lub publikacjach zwartych, posiadają pisemną zgodę na ich przedruk.
- Opublikowana raz praca bez zgody Redakcji, nie może być wydawana gdzie indziej.
- Autorzy przysyłający prace po raz pierwszy powinni podać swój numer telefonu oraz adresy poczty tradycyjnej i elektronicznej. Jest to niezbędny warunek sprawnego przebiegu opracowania redakcyjnego tekstu.
- Autorzy zobowiązani są do wykonania korekty tekstu. W pracach przyjętych do druku Redakcja ma prawo dokonywania niezbędnej korekty.
- Jeżeli autorzy nie zastrzegą inaczej w momencie zgłoszenia pracy, wydawca nabywa ogólnych praw autorskich do wydrukowanych prac (w tym prawo wydawania na nośnikach elektronicznych oraz w Internecie). Tytułem powyższego wykorzystania utworów autorom nie są wypłacane honoraria.
- Wszystkie nadsyłane prace są poddawane wstępnej ocenie, która określa czy odpowiadają randze i profilowi „Wiadomości Chemicznych” oraz czy zostały przygotowane zgodnie z formalnymi wymogami MNiSW oraz Redakcji.
- Po uzyskaniu pozytywnej wstępnej oceny wszystkie prace są recenzowane przez co najmniej dwóch niezależnych recenzentów, zgodnie ze wskazówkami zawartymi w broszurze informacyjnej Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, http://www.nauka.gov.pl/fileadmin/user_upload/ministerstwo/Publikacje/201110216_MNISW_broszura_210x210.pdf.
- O przyjęciu pracy do druku decyduje Komitet Redakcyjny.
- Prace, które Komitet Redakcyjny na podstawie uzyskanych recenzji stwierdził, że nie należy przyjąć do druku w czasopiśmie, po uwzględnieniu sugestii recenzentów mogą być powtórnie przesłane do czaso-

pisma. W takim przypadku praca traktowana jest jako nowy tekst i ponownie przechodzi pełną procedurę recenzowania.

- Ponadto Komitet Redakcyjny informuje, że tzw. „ghostwiting” (ktoś wniósł znaczący wkład w powstanie publikacji, a nie został przedstawiony jako współautor lub też nie został wymieniony w podziękowaniu zamieszczonym w publikacji) lub „guest authorship” (udział autora jest znikomy lub też w ogóle nie miał miejsca, a mimo to jest współautorem publikacji) są przejawem nierzetelności naukowej. Wszelkie przejawy nierzetelności naukowej, łamanie i naruszanie zasad etyki obowiązującej w nauce będą ujawniane, włącznie z powiadomieniem jednostek zatrudniających autorów.
- Autorzy mają prawo do zaproponowania co najmniej trzech niezależnych recenzentów, jednak ostateczny wybór autorów anonimowych recenzentów dokonuje Redakcja.

3. Koszty

Autorzy czasami mogą ponosić częściowe koszty wydania swoich artykułów. Tak jest w przypadku tzw. **stron nadliczbowych** tj. powyżej 25 stron. Za każdą rozpoczętą nadliczbową stroną jest naliczana opłata w wysokości około 50 zł. Najczęściej kwota ta pokrywana jest z funduszy pozyskiwanych przez Autorów lub przez Wydziały które wspomagają wydawanie „Wiadomości Chemicznych”. Niezależnie od rodzaju pracy opłata pobierana jest również za **kolorowe rysunki i wykresy** (zgodnie z faktycznym kosztem druku).

Redakcja zastrzega sobie możliwość zmiany wysokości opłat, w zależności od wielkości dofinansowania z MNiSW oraz wypracowanych środków własnych. Faktura wystawiana jest po ukazaniu się pracy.

W przypadku prac w serii „Biblioteka Wiadomości Chemicznych” oraz „Habilitatione”, Redakcja nie posiada środków na finansowanie i zastrzega sobie prawo negocjacji kosztów druku z autorami lub Instytucjami zlecającymi druk.

4. Informacje szczegółowe dotyczące przygotowania maszynopisu do druku

4.1. Wymagania merytoryczne

Tekst należy napisać zwięźle, prostym stylem, według zasad pisowni polskiej, z zachowaniem poprawnego i obowiązującego nazewnictwa fachowego. Nie należy zamieszczać nadmiaru szczegółów odsyłając Czytelnika do piśmiennictwa oryginalnego, które to powinno uwzględniać najnowsze informacje, dotyczące napisanej pracy. Literaturę należy cytować ze źródeł oryginalnych.

4.2. Wymagania techniczne składu tekstu

- W przypadku prac współfinansowanych przez autorów, liczba stron oraz forma kolorystyczna manuskryptu nie jest ograniczona (wymagane jest wcześniejsze uzgodnienie z Redakcją).
- Maszynopisy prac autorów którzy nie chcą ponosić dodatkowych kosztów, nie powinny przekraczać 25 stron całej pracy (po wydruku w czasopiśmie) oraz drukowane będą w wersji czarno białej.
- Główny tekst nadsyłanych prac powinien być napisany w edytorze Word, czcionką Times New Roman, 12p z zachowaniem interlinii 1,5 oraz z 5 cm marginesem z prawej strony. Przy podziale tekstu należy stosować numerację cyfrową wielorzędową. Numerujemy tylko tytuły rozdziałów, **nie numerujemy działów**: Abstract, Wykaz stosowanych skrótów, Wprowadzenie, Uwagi końcowe, Podziękowanie, Piśmiennictwo cytowane. Jednolity sposób numeracji konsekwentnie stosuje się wewnątrz tekstu (w całym tekście tj. zarówno przy numerowaniu rozdziałów, przy przytaczaniu piśmiennictwa cytowanego oraz odwoływaniu się do tabel rysunków itp., **nie należy stosować odsyłaczy hipertekstowych**).
- Tekst powinien być napisany poprawnym językiem, wszystkie skróty muszą być wyjaśnione, oznaczenia i jednostki miar należy podawać według układu SI, pozycje cytowanej literatury należy oznaczać numerami umieszczonymi w nawiasach kwadratowych, w kolejności cytowania wg wzorów [1, 5, 7] (dla prac 1, 5 i 7) lub [1-5, 7] (dla prac od 1 do 5 oraz pracy 7).
- Jeśli w artykułach znajdują się przedruki rysunków, czy innych elementów prac cudzych, w opisach (polskich i angielskich) należy zamieścić stosowną informację.
- Zaleca się umieszczać w tekście pracy rysunki, tabele oraz podpisy (jeśli są przygotowane w edytorze Word), jednak w przypadku plików o bardzo dużych rozmiarach należy zaznaczyć miejsca na ich umieszczenie (zob. Pliki jakie należy przekazać do Redakcji).
- **Pierwsza strona pracy powinna zawierać kolejno:**
 - tytuł pracy w języku polskim (Times New Roman, 14 p, pogrubiony, WERSALIKI), i angielskim (Times New Roman, 14 p, WERSALIKI),
 - pełne imię i nazwisko autora (autorów) pracy (Times New Roman, 15p, pogrubione),
 - pełne nazwy ośrodków przypisane do autorów pracy (wraz z adresem ośrodka i adresem e-mail autora korespondującego (Times New Roman, 10,5, kursywa),
 - spis treści pracy z zastosowaniem następującego podziału:

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Tytuł rozdziału

1.1. Tytuł podrozdziału itp.

Uwagi końcowe

Podziękowanie

Piśmiennictwo cytowane

• **Kolejne strony pracy powinny zawierać:**

- **notki o autorach** pracy wraz z tytułami naukowymi (można dołączyć osobno pliki z fotografiami autorów (zob. **Pliki jakie należy przekazać do Redakcji**),
- **obszerne streszczenie pracy w języku angielskim** (od 1800 do 2700 znaków ze spacjami) z uwzględnieniem cytowanego piśmiennictwa oraz odsyłaczami do tabel, rysunków zamieszczonych w tekście (Rys. 1, Tab. 1-2, Schemat 1) oraz **słowa kluczowe** – nie więcej niż 6, uzyskane najlepiej z bazy haseł przedmiotowych podawane w języku angielskim i polskim,
- **wykaz stosowanych skrótów** – w przypadku niewielkiej liczby skrótów lub akronimów nie jest konieczne zamieszczanie tej pozycji, wówczas, skróty wyjaśniamy w tekście przy pierwszym użyciu. Angielskie skróty należy podać i wyjaśnić wg poniżej podanego wzoru lub w oparciu o inne prace zamieszczone w „Wiadomościach Chemicznych”. Przykład: dla skrótu SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*),
- **dalszy tekst pracy zgodny z podawanym wcześniej spisem treści.**

• **Tabele, rysunki, fotografie**

Jeżeli tabele i rysunki zostały wykonane w edytorze Word, zaleca się, aby były zamieszczone w tekście artykułu, w innym przypadku wymagane jest dołączenie oryginalnych plików.

Tabele i rysunki powinny być przejrzyste, zawierać informacje niezbędne do zrozumienia treści, bez konieczności poszukiwania objaśnień w tekście pracy, należy je numerować cyframi arabskimi oraz podać tytuł (polski/angielski, nad tabelą, pod rysunkiem, Times New Roman, 10 p).

Wszystkie fotografie – należy przesłać w postaci plików zapisanych w formacie tif, jpg lub podobnym, każdą zapisać w oddzielnym pliku o rozdzielczości co najmniej 300 dpi.

• **Piśmiennictwo cytowane**

Piśmiennictwo należy zestawić numerycznie według kolejności cytowania w tekście, należy cytować wyłącznie pozycje istotne dla treści pracy w sposób precyzyjny.

W przypadku **artykułów z czasopism tradycyjnych**, opis powinien zawierać kolejno następujące elementy: inicjały imion i nazwisko autora (autorów), skrót tytułu czasopisma zgodny z przyjętymi normami, rok wydania, **numer wolumenu zaznaczony pogrubioną czcionką**, numer pierwszej strony cytowanej pracy, np.

[1] J. Kowalski, Wiad.Chem., 2007, **61**, 473.

[2] W. Kowalski, A. Nowak, Przem. Spoż. 2010, **51**, 3.

W przypadku **książek** najprostszy opis powinien zawierać: inicjały imion i nazwisko autora (autorów), tytuł książki, nazwę wydawcy, miejsce wydania, rok wydania, np.

[1] J. Malinowski, Tytuł książki, PWN, Warszawa, 2004.

[2] W. Kowalski, Tytuł książki, Volumed, Wrocław, 1999

W przypadku zasobów Internetowych najprostszy opis powinien zawierać: inicjały imion i nazwisko autora (autorów), tytuł (artykułu) dokumentu online, [dostęp], wydawca, [data dostępu]. Warunki dostępu, np.

[7] J. Kowalski, Tytuł artykułu. [online], wydawca, [dostęp: 2010-05-20]. Dostępny w Internecie:

<http://www.....>

4.3. Materiały jakie należy przygotować w celu przesłania pracy do Redakcji

Przed podjęciem decyzji o zakwalifikowaniu pracy do druku w celu oceny merytorycznej należy przesłać **jeden** plik kompletnej pracy zredagowany zgodnie z wymaganiami Redakcji.

Po uzyskaniu pozytywnej recenzji i po ustosunkowaniu się do uwag Recenzenta oraz Redakcji należy przesłać ostateczną wersję pracy w następującej postaci:

- 1 plik tekstu zredagowany zgodnie z wymaganiami Redakcji;
- 1 plik zawierający krótkie notki biograficzne o autorach nadesłanej pracy (każda notka do 150 wyrazów powinna zawierać: tytuł naukowy, miejsce pracy oraz inne ważne informacje o autorze);

- pliki zawierające zdjęcia portretowe autorów, w nazwie powinny wskazywać autora, którego zdjęcie dotyczy (dobrowolne, przesłanie plików jest jednoznaczne ze zgodą na jego opublikowanie);
- 1 plik zawierający: stronę tytułową, streszczenie (abstrakt), słowa kluczowe, podpisy pod rysunki, tabele, schematy (wszystko w obu wersjach językowych); jeśli zachodzi potrzeba to również oddzielne pliki z rysunkami, schematami, tabelami (zob. Tabele, rysunki, fotografie).

Prace nie odpowiadające wyżej wymienionym wymaganiom nie będą przyjmowane do druku. Redakcja zastrzega sobie prawo dokonywania poprawek stylistycznych i skrótów. Autorzy są zobowiązani do wykonania korekty artykułu i jego zwrotu do Redakcji w ciągu kilku dni od otrzymania.

Na etapie przygotowania szczytki, w przypadku przesyłania prac z kolorowymi stronami prosimy o zaznaczenie, stron które w formie druku mają być czarno-białe. Brak tej czynności może **skutkować wystawieniem faktury za wydruk kolorowych stron**. W przypadku zmian kolorowych rysunków na czarno białe prosimy również o zasygnalizowanie, że w postaci elektronicznej, życzą sobie Państwo wersję w kolorze.

Autor wskazany w liście przewodnim jako osoba kontaktowa otrzymuje drogą elektroniczną plik opublikowanej pracy w formacie pdf.

Prace prosimy przysyłać pocztą elektroniczną na adres: *beata.swiatek-tran@chem.uni.wroc.pl* lub *wchem@chem.uni.wroc.pl*, zaś dokumenty wymagające podpisów autorów (np. list intencyjny, oświadczenia autorów, kopie zgody na przedruk potwierdzone za zgodność z oryginałem) pocztą tradycyjną na adres Redakcji.

Redakcja „Wiadomości Chemicznych”

SPIS TREŚCI

Anna N. WILK, Paweł KAFARSKI: Kultowe bestie – literatura a nauka	1
Renata STUDZIŃSKA, Aleksandra KARCZMARSKA-WÓDZKA, Marcin WRÓBLEWSKI, Renata KOŁODZIEJSKA, Marcin DRAMIŃSKI: Prolina – pospolity aminokwas wyjątkowy katalizator. Część III. Reakcja Mannicha	21
Aleksandra KARCZMARSKA-WÓDZKA, Renata STUDZIŃSKA, Renata KOŁODZIEJSKA, Marcin WRÓBLEWSKI, Marcin DRAMIŃSKI: Prolina – pospolity aminokwas wyjątkowy katalizator. Część IV. Reakcja Michaela	49
Wanda Paulina NAWROCKA, Anna NOWICKA: Aktywność biologiczna pochodnych tiazolo[4,5- <i>d</i>]pirymidyny	67
Lilianna BECAN: Syntezy układu tiazolo[4,5- <i>d</i>]pirymidyny	95
Małgorzata GRABARCZYK, Katarzyna WIŃSKA, Wanda MĄCZKA: Naturalne hydroksy- i chlorolaktony terpenoidowe – ich występowanie i właściwości	117
Nowe wydawnictwa	133
Informacje	143

W NASTĘPNYM ZESZYCIE UKAŻĄ SIĘ:

- Barbara BANKIEWICZ, Agnieszka RYBARCZYK-PIREK, Magdalena MAŁECKA, Małgorzata DOMAGAŁA, Marcin PALUSIAK: Zastosowanie topologicznej analizy gęstości elektronowej do opisu oddziaływań niekowalencyjnych
- Anna OLEJNICZAK, Kamil DZIUBEK, Damian PALIWODA, Witold ZIELIŃSKI, Marcin PODSIADŁO, Andrzej KATRUSIAK: Krystalografia wysokich ciśnień, czyli jak zobaczyć strukturę materii głębiej
- Agnieszka KILISZEK, Wojciech RYPNIEWSKI: Struktura a patogeniza powtórzeń CNG
- Paulina Maria DOMINIAK: Znaczenie i przykłady zastosowania banków asferycznych pseudoatomów w krystalografii białek i małych cząsteczek
- Ilona TUROWSKA-TYRK, JULIA BĄKOWICZ: Transformacje strukturalne w kryształach wywołane reakcjami fotochemicznymi
- Zofia KOSTURKIEWICZ: Krystalografia w Polsce